TABLE ALPHABÉTIQUE

(Partie médicale, tome CXIX)

Janvier 1941 à Juin 1941

Académie de Paris (Tuberculose : dépistage), 61.
Achalasie, 199.
Acétate de désoxycorticostérone, 228.
Acide ascorbique, 251.
Acide ascorbique. Voy. Vitamine C.
Acide chlorhydrique (Indications thérapeutiques), 92.
— nicotinique, 91.
— — (Encéphalite par carence d'), 92.
Acrodynie infantile, 7.
Actinomycose, 7.
Actualités médicales, 27, 90, 106, 151, 167, 195, 227, 244, 260, 296, 312, 360, 376, 391.
— thérapeutiques, 54.
Adermine, 250.
— Voy. Vitamine B_6.
ALAJOUANINE, 4.
Aliments (Matière azotée, unité, prix), 192.
— (Valeur énergétique), 190.
— azotés (Remplacement), 186.
— de remplacement, 185.
— énergétiques (Remplacement), 187.
ALLINNE, 8.
Amibiase, 339.
Amide nicotinique, 93.
— — Voy. Vitamine P-P, 172.
Amygdalienne (Région : épithéliomas), 142.
Anémies (Traitement cuprique), 228.
Aneurine, 248.
Angines agranulocytaires (Étiologie), 108.
— — (Traitement), 108.
Angine de poitrine, 265.
— — (Chirurgie), 196.
Angiomatose hémorragique de RENDU-OSLER, 4.
Anisosphygmie, 293.
Anoxémie en altitude (Thérapeutique sulfamidique et), 385.
Araignées (Piqûres d'), 27.
ARCANGELO (D. d'), 28.
ARNOUS (Jean), CLAISSE (R.). — Manifestations articulaires au cours des recto-colites ulcéreuses cryptogénétiques, 361.
Arsénobenzolique (Ictère par rétention post-), 106.
Artère pulmonaire (Dilatations congénitales), 268.
α-tocophérol, 254.
AUBERTIN (Ch.). — Troubles du rythme cardiaque dans la maladie de Basedow, 278.
AUBERTIN (E.), LACOSTE (A.), CASTAGNON (R.). — L'administration par voie intraveineuse d'une solution d'hémoglobine peut-elle remplacer une transfusion de sang total ? 377.
Avitaminoses C, 174.
Avitaminose C (Manif. cutanéo-muqueuse), 5.
— K, 299.
Axérophtol, 245.
BACCAREDD, 3.
Bacille de Koch (Virulence), 57.
Bacille diphtérique (Identification), 107.
Bactériologie (Bouillon d'épinards), 92.
BADE (W.), 3.
BARIÉTY (M.), 57.
BARROS (CORTES DE), 391.
Basedowiens (Insuffisance cardiaque : traitement-fluorure de sodium), 376.
BATCHAROV, 7.
BAUD (Mlle J.). — Association de la radiumpuncture aux irradiations externes dans traitement des épithéliomas de la région amygdalienne, 142.
BEAUJEU (Joubert de), 90.
BÉCLÈRE (Cl.), 152.
Benzolisme chronique, 289.
BERTON, 8.
BERTRAND (G.). — Le pain en période de restrictions alimentaires, 180.
BESANÇON (L. Justin-), 6.
BIANCANI, DELAVILLE, ROUSSEL. — Micro-brouillards et poumon, 325.
Bilirubinémie, 168.
Block auriculo-ventriculaire, 160.
BOUCOMONT (R.), 261.
Bouillon d'épinards (Bactériologie), 92.
BOULIN, 7.
BOWMAN (K. M.), 92.
BOZALIS (G. S.), 227.
BRETON, 153.
BRISKAS, 228.
Bronchectasie congénitale (Diagnostic), 91.
BRUMPT (L.-C.). — Paludisme autochtone, 357.
BRUN, 90.
BRUX (J. de), 51.
Buenos-Ayres (Air : hydrocarbures), 151.
BURLAMAQUI BENCHIMOL, 27.
CACHERA (R.). — Syndromes hémorragiques par trouble de la coagulation du sang. Essai de classification, 297.
Cachexie hypophysaire (Hypophyse ; lobe postérieur), 153.
Café (Remplacement), 189.
Calciférol, 253.
CALLEROT, 285.
Cancers (Métastases cutanées), 3.
Cancer (Microbiologie), 136.
— (Mutation : accident), 127.
— (— : circonstances), 129.
— (— : micro-parasite mobile), 127.
— (— : stades), 131.
Cancers (Mutations somatiques), 125.
— (Pathogénie), 125.
Cancer (Tissus : cytologie), 133.
— (— : états normal et cancéreux), 130.
— (Traumatisme et), 392.
— arsenical, 4.
Cancers par huiles de graissage, 3.
Cancérisations spontanée et provoquée, 137.
CANZANI (R.), 168.
CAPDEHOURAT, 91.
CAPURRO, 4.

Cardiaque (Insuffisance) basedowienne (Trait. : Florure de sodium intraveineux), 376.
Cardiazol (Traitement : fractures vertébrales), 296.
Cardiologie (Revue annuelle), 261.
Cardiopathies (Grossesse et), 269, 270.
Carence (Notion : évolution), 387.
— alimentaire (Anémies par), 228.
CARNOT (Paul). — Exploration microbiologique du confluent duodéno-biliopancréatique, 209.
CASTAGNOU (R.), 377.
CASTEX (Mariano), 260.
— (R.), 27, 91.
CASULLO (C.-A.), 27.
CHALA (I.), 391.
Chéilite tricophytique, 7.
CHEVALLIER (Paul), 9.
CHEYMOL (J.), DOGNON (A.). — Thérapeutique sulfamidique et résistance à l'anoxémie en altitude, 385.
CHIRAY (M.), JUSTIN-BESANÇON (L.), DEBRAY (Ch.), LACOUR (M. et M.). — Action anaphylactique *in vitro* des eaux minérales, 313.
Chloropénie (Hyperazotémie par), 27.
Cholécystite (Réaction de UCKO), 152.
Cholédocienne (Lithiase camouflée), 217.
Chorée (Traitement : injections intracisternales d'argent colloïdal), 168.
CHOUARD (P.). — Aliments de remplacement dans l'hygiène et dans l'économie domestiques, 185.
Circulation (Vitesse), 262.
Circulatoires (Troubles périphériques : traitement-prostigmine), 227.
CIVATTE, 7.
CLAISSE (Robert), 361.
CLAUDE (Henri), 376.
CLECKLEY (H. M.), 91.
CLERC (A.). — Prophylaxie et traitement des cardiopathies chez les femmes enceintes et de leurs accidents, 270.
CLERMONTHE (H.). — Essai de traitement des états de shock, 373.
Coagulation sanguine, 297.
— — (Vitamine de), 177.
Cœur (Malformations), 263.
— (Rythme : troubles dans maladie de Basedow), 278.
— (Travail - phén. humoraux), 262.
Colique (Lésion : hypersympathicotonie), 198.
Collapsothérapie (Cavernes : distension et rupture), 90.
Coma insulinique (Glycémie), 151.
— — (Symptômes neurologiques), 360.
Confluent duodéno-bilio-pancréatique (Exploration microbiologique), 209.
Coronarienne (Onde en dôme), 263.
Corps gras (Remplacement), 189.
COSTA (Mathias), 391.
COTTET (J.). — Cure de diurèse dans le traitement hydro-minéral des syndromes entéro-hépato-urinaires, 317.
COURCOUX (A.). — Tuberculose pulmonaire aux différents âges, 83.
COUVELAIRE (R.), 206.
Cuivre (Sels de) : action sur glycémie, 260.
Cyren, 6, 7.
Dagénan (Inj. intramusculaires), 8.
DAO-VAN-TY, 345.
DEBRAY (Ch.), 313.
DEGOS (R.), 5.
DEGOS (R.). — Hypodermites streptococciques, 13.
DELAVILLE, 325.
Démence précoce (Travestissement et), 165.
DEMANGE (M.), 152.
Denrées saisonnières (Prix), 194.
Dermatologie (Revue 1941), 1.
— pratique, 22.
Dermo-épidermite streptococcique, 7.
DESAUX, 4.
DESOILLE (H.), DURAND (Ch.), VIDART (L.). — Travestissement et démence précoce, 165.
Diabète (Kystes hydatiques rénal et para-rénal avec), 27.
— rénal, 108.
DI CIO (Alfr. V.), 260.
Diphtérie, 334.
— (Bacille : identification), 107.
Distomatose hépatique (Diagnostic), 92.
Diurèse (Cure de), 317.
DOGNON (A.), 385.
DOPTER (Ch.). — Maladies infectieuses en 1941, 329.
DUPÉRIÉ (R.). — Block auriculo-ventriculaire partiel, avec périodes de Luciani, au cours d'une maladie de Basedow, 160.
DURAND (Ch.), 165.
DUSTIN (P.), 108.
Dysenterie bacillaire (Rechloruration), 340.
— — (Sulfamidothérapie), 340.
— — (Thérapeutique), 339.
Eaux minérales (Action antianaphylactique *in vitro*), 313.
ECHEWE (D.), 260.
Echinococcose pulmonaire (Diagnostic radiologique), 90.
Eczéma (Déséquilibre ovarien et), 5.
— (Traitement : sulfamides), 9.
EDEIKEN (J.), 90.
Electrocardiogramme, 109.
Electrocardiographie, 262.
Encéphalite (Acide nicotinique : carence et), 92.
— (Épidémie de Saint-Louis de 1937), 227.
Endocardite streptococcique (Sulfamidopyridine - héparine), 195.
Endocrines (Vitamines B_1 et glandes), 169.
Epilepsie gyratoire, 29.
Epithéliomas cicatriciels, 4.
Epituberculose, 60.
ERDEN (Fethi), 92.
Érythème noueux (Lèpre et), 391.
— polymorphe, 4.
— — (Lèpre et), 391.
ESMERALDO (Z.), 168.
Estomac (Sécrétion et vitamines B et C), 296.
— opéré (Endoscopie), 152.
Étudiants (Tuberculose : dépistage), 61.
FACQUET (J.). — L'anisosphygmie non altérante, 293.
FEDER (Arlette), 345.
FEIN (H. D.), 92.
FERNANDEZ (A. A.), 4.
FERNET, 8.
Fibrinogène, 306.
Fibrinopénies, 307.
FIESSINGER, 167.
— (N.). — Ictères additionnés, 224.
Fièvre jaune, 338.
— typhoïde (Gangrènes), 8.
FIRKET (J.), 392.
FLAMAND (Ch.), 28.
Flavine. Voy. Vitamine B_2.
Fluorure de sodium, 376.
FLURIN (H.). — Cures sulfurées et vitamine C, 321.
Foie (Biopsie par aspiration), 167.
FRIEDMAN, 296.
GADRAT, 7.
Gangrènes cutanées, 7.
Gangrène des extrémités post-grippale, 8.
— symétrique (Malariathérapie et), 391.
GARCIN (Raymond), KIPFER (Marcel). — L'épilepsie gyratoire, 29.
GARNIER, 4.
GARRAHAN (J. P.), 108.
GAVORS (H.), 57.
GEESLIN (L. E.), 91.
GHELEW (Boris), 152.
GIGANTE, 296.
Glandes (Vitamine A et), 175.
— (— C et), 173.
— (— D et), 176.
— endocrines (vitamines B_1 et), 169.
Glioblastomes (Hémisphère cérébral), 40.
Glycémie (Coma insulinique et), 151.
— (Sels de cuivre : action sur), 260.
GOLDEMBERG, 376.
Gonococcie féminine (Sulfamidothérapie), 152.
GOUGEROT, 1, 4, 7.
GOUNELLE (Hugues) MARCHE (Jean). — Thérapeutique moderne de la dysenterie bacillaire, 339.
GOYENA, 90.
GRÉGOIRE (R.), COUVELAIRE (R.). — Maladie dite « infarctus de l'intestin », 206.
GRIFFITH (J. Q.), 90.
Grossesse (Cardiopathies et), 269, 270.
HALLEZ (G. L.). — Glioblastomes d'un hémisphère cérébral, 40.
HANGER, 106.
Hémisphère cérébral (Glioblastomes), 40.
Hémoglobine intraveineuse (Transfusion sang total et), 377.
Hémopneumothorax spontané, 91.
Hémorragies (Fibrinogène ; déficience), 306.
— (Prothrombine ; rôle), 297.
— (Substances coagulantes : excès), 308.
— (Syndromes par trouble de coagulation du sang), 297.
— (Thrombine, rôle), 297.
— (Thromboplastine, carence), 304.
Hémorragique (Maladie) du nouveau-né, 300.
Héparine, 195.
HERBEUVAL (R.), 258.
Hermeto jun. (S.), 27.
Hernies étranglées (Lésions intestinales), 28.
Hirsutisme. Voy. Syndrome de CUSHING, 6.
HOWELL (K. M.), 227.
HUBER (M. M.), 4.
Huiles de graissage (Cancers par), 3.
HURET, 5.

Hydroa estival (Pathogénie), 93.
— vacciniforme (Pellagre et), 95.
Hydrocarbures (Buenos - Ayres : air), 151.
Hyperfolliculinisme (Réactions cutanées satellites), 4.
Hyperkératose folliculaire, 2.
Hypersympathicotonie, 198.
Hypertension artérielle, 264.
— expérimentale, 261.
Hypocalcémies, 304.
Hypocalcinose cutanée, 2.
Hypodermites streptococciques, 13.
Hypophysaire (Maigreur), 51.
Hypophyse (Cachexie), 153.
Hypoprothrombinémies, 299.
— (Avitaminose K), 299.
— hépato-cellulaire, 303.
Hypovitaminose A (Affections vasculaires), 260.
IBIAPINA, 90.
Ictères additionnés, 224.
— hémolytiques (Bilirubinémie), 168.
Ictère post-arséuobenzolique par rétention, 106.
IGNAZIO (C. d'), 28.
IHRE (Bengt), 92.
INBONA (I. M.), 6.
Infarctus intestinal, 206.
Infections (Vitamine C et), 174.
Infirmières (Tuberculose : dépistage), 61.
Intestin (Infarctus de l'), 206.
— (Péristaltisme), 197.
Intoxication benzolique chronique, 289.
IVERSEN (P.), 167.
Jambe (Hypodermite subaiguë), 7.
— (Ulcères : traitement, réactions biotropiques), 18.
JAUSION (H.). — Pathogénie de la pellagre et de l'hydroa estival. Porphyrie et amide nicotinique, 93.
JAVILLIER (M.). — Grandeur des besoins vitaminiques chez l'homme, 245.
JOLLOFFE (N.), 92.
JONES (A. B.), 227.
JUSTIN-BESANÇON (L.), 313.
KELSON (S. P.), 195.
KIPFER (Marcel), 29.
KISSEL (P.), 289.
KOCHS (A. G.), 2.
KUHNAN (W. W.), 6, 7.
KWIATHOWSKI, 2.
Kystes hydatiques para-rénal (Diabète et), 27.
— — rénal (—), 27.
LABARDINI (R.), 27.
LACOSTE (A.), 377.
LACOUR (Madeleine), 313.
— (Maurice), 313.
LAFITTE, 5.
LANCE (P.). — La sulfamidothérapie locale, 54.
LASCIO (Arn. di), 108.
LAVRIL, 1.
LEDOUX-LEBARD (G.), 153.
LEFEBVRE (Gérard), 6.
Légumes verts (Remplacement), 189.
Léiasthénie vasculaire, 153.
— viscérale, 153.
LENÈGRE (J.). — Ce qu'est l'électrocardiogramme, 109.
LÉPAGNOLE, 7.
Lèpre (Érythème et), 391.
LEREBOULLET (J.). — Traitements hormonaux de la maladie d'Addison, 101.
LEREBOULLET (P.), BARIÉTY (M.), GAVOIS (H.). — La tuberculose en 1941, 57.
LEREBOULLET (P.). — Vaccination anti-variolique chez le nourrisson, 123.
LESNÉ, 228.
LIAN (C.), CALLEROT. — Roulement diastolique du rétrécissement mitral, 285.
LIEDHOLM (Knut), 392.
LIÈVRE (J. A.), 4.
Lithiase cholédocienne camouflée, 217.
LŒPER (M.), LEDOUX-LEBARD (G.), BRETON. — Le lobe postérieur de l'hypophyse dans la cachexie hypophysaire, 153.
Lumière de WOOD, 1.
Lupus érythémateux (Réaction tuberculine et rayons ultra-violets), 2.
MACKINNON (J. E.), 27.
MAGGI (Al.), 27.
Maigreur hypophysaire (Thérapeutique hormono-vitaminique), 51.
Maladie biliaire (anastomoses bilio-digestives), 203.
— d'Addison (Traitements hormonaux), 101.
— de Basedow (Block auriculo-ventriculaire), 160.
— — (Rythme cardiaque : troubles), 278.
— de DUHRING BROCQ (Troubles humoraux), 1.
— de HEINE-MÉDIN, 334.
— de NICOLAS-FAVRE (Traitement), 42.
Maladies infectieuses (Revue annuelle), 329.
Malariathérapie (Gangrène symétrique dans), 391.
MARAÑON (G.), RICHET (Ch.). — Évolution de la notion de carence, 387.
MARCERON, 7.
MARCHE (Jean), 339.
MARFAN (A.-B.). — Surinfections tuberculeuses endogènes ou exogènes, 64.
MARTINEZ (B.-D.), 168.
MASSARA, 296.
MASSOT (H.). — Importance du facteur parasitaire dans l'étiologie des prurigos, 22.
MAZZEI (Eg.), 91.
Médicaments (Administration : voie pulmonaire), 367.
MEDUNA (Vou), 296.
Mégacôlon (Achalasie), 199.
— (Théories neurogènes), 197.
— (— : applications chirurgicales), 200.
Mélitococcies, 332.
Méningite herpétique (Ponction sous-occipitale et), 8.
Méningites méningococciques (Sulfamidothérapie), 244.
Méningococcies, 333.
MERCIER (Armand). — Affections oculaires et restrictions, 310.
MERKLEN (F.-P.), BOUCCMONT (R.). — La cardiologie en 1941, 261.
Micro-brouillards (Poumon et), 325.
MILIAN, 7, 9.
— (G.). — Cure d'ulcères de jambe et ses enseignements (Réactions biotropiques du traitement), 18.
— — — La dermatologie en 1941, 1.
MINICONE (H.-A.), 27.
MŒHLIG (R. G.), 228.
MONGHAL (Mlle), 7.
Mongolienne (Tache), 5.
Mononucléose infectieuse (Réactions de WASSERMANN et de KAHN), 312.
MOS DE AYALA (Isidro), 360.
MOTTE (A.), 8.
MOUCHET (Alain). — Pathologie digestive en 1941, 197.
— — — Sciatique et chirurgie, 229.
MOUTIER (Fr.), 152.
Mouvement thérapeutique, 101.
Mutation cancéreuse. Voy. Cancer.
Myasthénie (Traitement), 228.
Myeose viscérale (Tuberculose et), 345.
Myélogramme, 28.
Myocarde (Infarctus), 265.
Nævi (Glandes apocrines), 6.
NAVA, 27.
Neuro-musculaire (Vitamines B_1 et système), 169.
Neuro-psychiatrie (Activités dynamiques), 376.
Neurotomies, 200, 201.
Neuro-végétative (Pathogénie), 197.
NEYMAN (Marie de), 45.
Nourrisson (Vaccination antivariolique), 123.
Nouveau-né (Maladie hémorragique), 300.
Œdème aigu du poumon cataménial (Rétrécissement mitral et), 90.
Œstromon, 6, 7.
OLMER (D.), 8.
Oreillette gauche (Dilatation), 263.
OROSCO (G.), 27, 91.
PAGNIEZ, 2.
Pain (Restrictions alimentaires et), 180.
Paludisme, 339.
— autochtone, 357.
Pancréatites (Anastomoses bilio-digestives), 203, 206.
Pathologie digestive (Revue 1941), 197.
PATOIR (G.). — Traitement des plaies à l'aide des sulfamides, 241.
PATOIR (A.), BRUX (J. de). — Maigreur hypophysaire et thérapeutique hormono-vitaminique, 51.
PAZ (B.), 168.
Peau (Acidité), 1.
Pellagre, 6.
— (Hydroa vacciniforme et), 95.
— (Pathogenie), 93.
— canine (Vitamines B et), 98.
PEMBERTON (J.), 2.
Pepsine (Indications thérapeutiques), 92.
Péricardite calcifiante constrictive, 267.
PERLOW (S.), 228.
PERRIN (M.), KISSEL (P.), PIERQUIN (L.). — Intoxication chronique par le benzol, 289.
PERRIN (M.), PIERQUIN (L.), HERBEUVAL (R.). — Ramollissement rétro-olivaire de symptomatologie complexe, 258.
PÉTROV (N.), 392.
PIERQUIN (L.), 258, 289.
Piqûres (Araignées), 27.
— (Moustiques, puces), 2.
PISU (I.), 107.
Plaies (Traitement : sulfamides), 241.
Pneumococcies, 333.
Pneumokyste périvésiculaire, 90.
Pneumothorax, 62.
POLATIN (P.), 296.
Poradéno-lymphite. Voy. Maladie de NICOLAS-FAVRE.
Porphyrie, 93, 95.
Porphyrines (Métabolisme), 93.
POUL (H.), 28.
Poumon (Micro-brouillards et), 325.
Pression veineuse (Épreuve de Valsalva), 391.
Prostatectomie hypogastrique, 27.
Prostigmine, 227.

Prothrombine, 297.
Prurigos (Étiologie : facteur parasitaire), 22.
Psoriasis (Déséquilibre ovarien et), 5.
Psychoses atypiques (Traitement : acide nicotinique), 91.
Purpura hémorragique (Splénectomie, résultats), 28.
Quiros (J.-B. de), 27.
Radiumpuncture, 142.
Ramollissement rétro-olivaire, 258.
Raney (R. B.), 196.
Rathery (F.), Turiaf (J.). — Acquisitions récentes sur les vitamines, 169.
Rationnement alimentaire, 185.
Ratner (Mlle), 8.
Reaction de Ucko, 152.
Recto-colites ulcéreuses cryptogenetiques (Manif. articulaires), 361.
Regaud (Cl.). — Reflexions et hypothèses au sujet de la pathogenie des cancers, 125.
Remolar (J.-M.), 91.
Rénine (Interaction), 262.
Reproduction. Voy. Vitamine E.
Restrictions (Affections oculaires et), 310.
Reticulo-histiocytose cutanee, 3.
Rétrécissement mitral (Œdème aigu du poumon catamenial et), 90.
— — (Roulement diastolique), 285.
Rétro-olivaire (Ramollissement), 258.
Revue annuelle, 1, 57, 169, 197, 261, 329.
— générale, 229, 297.
Rhumatisme articulaire aigu, 263.
Riboflavine, 249.
Richet (Ch.), 387.
Richter (W.), 8.
Rist (E.). — Vie familiale du tuberculeux, 73.
Roffo (A.-H.), 4, 152.
Roholm (K.), 167.
Rosenblum (L. A.), 92.
Rosner (S.), 4.
Roussel, 325.
Roux (Maurice). — Le sodoku, 351.
Rutabaga, 188.
Sadusk (J.-F.), 312.
Sang (Coagulation), 297.
— conservé, 168.
— total (Transfusion et hémoglobine intraveineuse), 377.
Saphir (W.), 227.
Schachter, 5.
Schteingart (M.), 260.
Sciatique rhumatismale essentielle (Chirurgie), 229.
Sclérodermie (Parathyroïdectomie), 27.
Scrotum (Gangrène gazeuse métastatique), 8.
Seifert (J.), 8.
Septicémie (Sulfamidothiazol), 244.
Sergent (Émile). — Primo-infection tuberculeuse de l'adolescent et de l'adulte, 67.
Shock (États de) ; traitement, 373.
Sinusale (Hyperréflectivité), 264.
Sloer (M.), 91.
Sodoku (Diagnostic biologique), 351.
Somnolence (Insuffisance respiratoire chronique et), 91.
Splénopneumonies tuberculeuses curables, 60.
Stévenin (H.), Dao-Van-Ty, Feder (Arlette). — Mycose viscérale associée à la tuberculose, 345.
Stirling (V. Calhown), 244.
Streptococcies, 334.
Sucre (Remplacement du), 188.
Sulfamides, 241, 244.
— (Eczéma : traitement par), 9.
Sulfamidopyridine, 195.
Sulfamidothérapie, 152.
— (Anoxémie en altitude et), 385.
— locale, 54.
Sulfurées (Cures) et vitamine C, 321.
Sydenstriker (V. P.), 91.
Syndromes de Claude Bernard-Horner et de Wallenberg associés, 258.
Syndrome de Cushing, 6.
Syndromes de Wallenberg et de Claude Bernard-Horner associés, 258.
— entéro - hépato - urinaires (Traitement hydro-minéral : cure de diurèse), 317.
Syphilides atrophiantes, 9.
Syphilis (Contamination), 9.
Syphilis gastrique, 27.
Tappeiner (S.), 6.
Tétanos, 334.
Tétraiode, 227.
Thiamine, 248.
Thibaut (D.). — Le traitement de la maladie de Nicolas-Favre, 42.
Thoracoplastie, 63.
Thrombine, 297.
Thromboplastine, 304.
Thyro-cardiopathies, 263.
Tiffeneau (Robert). — Administration des médicaments par voie pulmonaire, 367.
Touraine (A.), 3, 8.
Transfusion sang total (Hémoglobine intraveineuse et), 377.
Traumatisme (Cancer et), 392.
Travestissement (Démence précoce et), 165.
Trichophyton violaceum, 7.
Troisier (Jean), Neyman (Marie de). — Tests hématologiques de guérison chez les tuberculeux stabilisés, 45.
Tuberculeux (Readaptation au travail), 63.
— (Vie familiale), 73.
— stabilisés (Guérison : tests hématologiques), 45.
Tuberculose (Aspiration endocavitaire), 63.
— (Mycose viscérale et), 345.
— (Pneumothorax), 63.
— (Primo-infection), 67.
— (Reinfections), 59.
— (Revue annuelle), 61.
— (Surinfections), 64.
— (Thoracoplastie), 63.
— pulmonaire (Dépistage), 61.
— — (Pronostic), 61.
— — aux différents âges, 83.
Turiaf (J.), 169.
Turpin, 1.
Typhiques (Porteurs de bacilles) : traitement-tétraiode, 227.
Typhoïdes (États), 329.
Typhus exanthématique, 338, 392.
— — (Myélogramme), 28.
Ulcères de jambe (Traitement : réactions biotropiques), 18.
Ulgen (Hilmi N.), 244.
Urémie convulsive, 108.
Urticaire (Désensibilisation par le froid), 1.
Vaccination antivariolique (Nourrisson), 123.
Vaisseaux (Innervation somatique), 262.
Varela-Fuentes, 168.
Variole (Vaccination - nourrisson), 123.
Vasquez (J. R.), 168.
Vaughan (S.-L.), 28.
Vénéréologie pratique, 42.
Verge (cancer), 4.
Verrues (Chlor. Mg), 4.
— cancérisées, 4.
Vertébrales (Fractures et cardiazolothérapie), 296.
Vidart (L.), 165.
Villaret (M.), 6.
— (Maurice). — Lithiase cholédocienne camouflée, 217.
Vitamines (Acquisitions récentes), 169.
— (Besoins : grandeur chez l'homme), 245.
Vitamine A, 175, 245.
Vitamines B (Pellagre canine et), 98.
Vitamine B (Sécrétion gastrique et), 296.
Vitamines B, 169.
— B_1, 169, 248.
— B_1 (Thérapeutique humaine, 171.
— B_1 et C (Synergie), 175.
— B_2, 172, 249.
— B , 250.
— C, 173, 251.
— — (Cures sulfurées et), 321.
— — (Sécrétion gastrique et), 296.
— D, 176, 253.
— — (Thérapeutique), 177.
Vitamine E, 179, 254.
— (Thérapeutique), 179.
— F, 180.
— K, 177, 255.
— — (Thérapeutique), 178.
— P, 255.
— P-P, 100, 172, 250.
Watrin, 7.
Weil (P.-E.), 167.
White (P.-D.), 195.
Wiest, 1.
Wright (T.), 28.
Yahn (Mario), 151.
Yeux (Affections et restrictions), 310.
Zapatero (Em.), 92.
Zeube, 90.

REVUE ANNUELLE

LA DERMATOLOGIE EN 1941

PAR

G. MILIAN

Généralités.

Lavril a étudié l'**acidité de la peau** dans la *Revue de Pathologie comparée et d'hygiène générale.*

L'épiderme est plus acide que le derme et cette acidité va en diminuant de la couche germinative vers les couches moyennes. Les couches profondes tendent vers *p*H : 7,35 (*p*H sanguin).

Si l'on remonte vers les couches superficielles, on observe une réaction très acide au niveau de la basale, l'acidité diminue sensiblement entre la basale et la cornée, pour s'élever brusquement au niveau de la couche cornée.

L'acidité qui s'accroît avec la kératinisation paraît précisément jouer un rôle important dans la kératinisation

Les couches superficielles seules sont acides, *p*H 5,2 ; une forte acidité s'installe à la basale ; les couches profondes tendent peu à peu vers *p*H : 7,35.

La valeur du *p*H diffère selon les régions. Au niveau des surfaces libres, telles la main, le *p*H est : 4,5. Dans les plis cutanés, l'acidité est moindre. Aux aisselles, le *p*H dépasse parfois 6,8. Dans les plis inguinaux, dans la région périnéale, le *p*H est souvent supérieur à 6. Le *p*H de la muqueuse vaginale est 4,5, celui de la muqueuse buccale varie de 6 à 7.

Les glandes eccrines laissent échapper leur produit de filtration ou d'élaboration sans entraînement des cellules, celles-ci diminuent simplement de hauteur après sudation. La sécrétion eccrine est franchement acide : le *p*H varie entre 4 et 6, le point cryoscopique entre — 0,200 et — 0,650.

Dans la sécrétion des glandes apocrines, une partie de la cellule est entraînée, la réaction est à peu près neutre et le *p*H varie entre 6,2 et 6,9, le point cryoscopique entre — 0,10 et — 0,45. L'acidité de la peau joue un rôle certain sur l'état physiologique de la couche cornée épidermique et doit être considérée comme un facteur essentiel de kératinisation.

Il ressort nettement que les parties acides (*p*H : 5,2) présentent des conditions défavorables aux bactéries, le nombre des colonies obtenues après les prélèvements faits dans ces régions est relativement faible, tandis que les prélèvements faits dans les régions neutres (région génitale, anale, pied, aisselle) donnent des colonies nombreuses.

Dans les dermatoses inflammatoires, une réaction tend à provoquer une augmentation de l'acide, tant que la couche superficielle n'est pas atteinte. Mais, dans les inflammations aiguës avec destruction de la couche cornée, l'acidité diminue.

L'extrait de peau eczémateuse a un *p*H plus alcalin que la peau normale et détermine la mydriase sur l'œil de la grenouille énucléée, tandis que l'extrait de peau psoriasique a un *p*H acide et provoque un myosis.

Le *p*H de la muqueuse vaginale s'établit chez la femme saine aux environs de 4,5, les sécrétions vaginales contenant une forte proportion d'acide lactique.

Turpin, étudiant les *troubles humoraux de la maladie de Duhring Brocq*, a montré qu'il s'agit d'une *hypoprotéidémie* déséquilibrée, qui ne varie guère en cours d'évolution, même aux approches de la mort, alors que l'éosinophilie disparaît. Il a trouvé des chiffres de protéidémie compris entre $63^{gr},2$ et $65^{gr},8$ p. 1 000 de sérum. Cette diminution porte sur le sérum-albumine qui varia de $24^{gr},5$ à $28^{gr},2$ p. 1 000 alors que la sérum-globuline atteignait les valeurs de 35 grammes à $40^{gr},2$ p. 1 000. Dans ces conditions, les *quotients sérum-albumine, sérum-globuline*, toujours très abaissés, ont varié de $0^{gr},6$ à $0^{gr},8$.

Dans un cas de pemphigus chronique, au contraire, la protéidémie demeura normale, $74^{gr},4$ p. 1 000 ; ainsi que l'albuminémie, $49^{gr},5$; la globulinémie ($24^{gr},9$) et le rapport S al/S gl. ($1^{gr},98$).

Gougerot a étudié l'intérêt pronostique et prophylactique de la *lumière de Wood* en dermato-syphiligraphie que Margarot et Devèze, Jean Meyer, Saidmann, Jausim avaient étudiée dès l'abord.

Elle permet de voir des lésions où l'œil livré à ses seules ressources n'en découvre pas, et de soigner dès lors des régions qui paraissent saines, ainsi pour le pityriasis versicolor par exemple. De même, après traitement et guérison apparente, la lumière de Wood permet de voir qu'il existe encore des lésions et que dès lors le traitement doit être continué. Des papules syphilitiques, devenues invisibles à la lumière solaire, restent encore visibles à la lumière de Wood cinq semaines après.

Wiest a soigné avec succès, par la *désensibilisation, une urticaire par le froid.* Il s'agissait d'une jeune fille qui avait de l'urticaire généra-



lisée avec participation des muqueuses depuis l'âge de quatre ans. De multiples traitements avaient été essayés sans résultat.

Une série de bains froids à 28 degrés et 23 degrés provoque irrégulièrement de l'urticaire et ne désensibilise pas la malade.

Par contre, plongée dans un bain froid (entre 20 degrés et 15 degrés), elle est plongée ensuite dans un bain chaud à 35 degrés et 40 degrés, thérapeutique pratiquée pendant cinq jours de suite.

Ce traitement n'amena aucune urticaire et la malade paraît guérie.

Pagniez étudie l'hypersensibilité aux *piqûres de moustiques et de puces.*

Il y a des sujets que les puces ne piquent jamais. D'autres ont des réactions cutanées insignifiantes, d'autres une réaction vive, prurit violent avec grosse réaction urticarienne parfois bulleuse. Mêmes différences pour punaises et moustiques

Les sujets insensibles deviennent sensibles lorsqu'ils ont été piqués plusieurs fois. L'hypersensibilité paraît donc être un fait acquis. L'épreuve de Prausnitz Kustner a réussi chez deux sujets sur trois.

Le Dr Albert G. Kochs (Clinique et Policlinique dermatologiques de l'Université à Munich, *Archiv für Dermatologie und Syphilis*, août 1939) traite d'un cas d'hypocalcinose de la peau chez une femme âgée de vingt-deux ans, enceinte pour la première fois. Cliniquement, il s'agissait d'une psoriasis pustuleux, sans qu'on ait pu constater chez la malade de lésions de psoriasis vulgaire, précédant, accompagnant ou suivant la dermatose pustuleuse (pendant plus d'un an d'observation).

Il n'y avait pas, dans l'anamnèse, strumectomie, d'autre part on n'avait pas constaté avec certitude une des causes de la diminution du calcium dans le sang (abstraction faite de la grossesse et d'un goitre sous-sternal provoquant de légers symptômes de compression).

Les manifestations de la maladie existaient déjà sous une forme légère deux ans avant la grossesse. Le printemps était la saison la plus favorable aux récidives dans ce cas comme dans d'autres maladies présentant des troubles du métabolisme du calcium (tétanie, spasmophilie). Une très grave éruption dans le troisième mois de la grossesse avait été guérie par AT 10.

Il avait été difficile d'obtenir dans le sang un retour à la teneur normale en calcium à cause de la négligence de la malade, en suite de quoi elle eut plusieurs récidives ; celles-ci s'étaient produites quelquefois même malgré un taux normal de calcium dans le sang. Plus tard, on observa aussi des éruptions cutanées sans aucun caractère spécial. Aussi bien la grave éruption au commencement de la grossesse que les poussées suivantes avaient été promptement guéries par AT 10.

On avait administré en tout 90 centimètres cubes d'AT 10 et aucune préparation du calcium n'avait été donnée ; la grossesse avait pu continuer jusqu'au terme sans danger.

L'opinion jusqu'à présent admise que les hypocalcinoses cutanées (impétigo herpétiforme, éventuellement psoriasis pustuleux) apparaissant pendant la grossesse justifient l'interruption de celle-ci est à reviser ; il faut toujours essayer un traitement par AT 10.

D'après John Pemberton, l'hyperkératose folliculaire est un symptôme de mauvaise nutrition (*The Lancet*, nº 6089, 11 mai 1940, p. 871-872). Sur 3 000 enfants qu'il a eu l'occasion d'examiner, P... a observé, chez 5 p. 100 de ceux-ci, une éruption spéciale symétrique, apparaissant surtout à la face externe des bras, des jambes et sur les fesses. Cette éruption est formée par l'augmentation en cône des follicules pileux qui dépassent d'un millimètre la surface de la peau. Le poil y est souvent absent. Au toucher, la peau est sèche et rugueuse, donnant l'impression de râpe. L'aspect est celui de la peau d'oie, comme dans certains cas de scorbut, et les anciens auteurs décrivaient cette affection sous le nom de lichen pilaire, de lichen spinulosus, de phrynoderma.

Il semble bien que cette affection soit en rapport avec une alimentation défectueuse. Lœwenthal, qui lui a donné son nom d'hyperkératose folliculaire, l'a observée en Afrique, chez 81 prisonniers, associée à l'acné, à la xérophtalmie, à l'héméralopie. Elle est donc très probablement causée par des régimes déficients en vitamines A et C.

Le Dr Kwiathowski a montré à la Société de Lwow l'augmentation de la *réaction à la tuberculine après l'application des rayons ultra-violets* dans un cas du lupus érythémateux.

C'est une malade de trente-deux ans, avec des foyers typiques du lupus érythémateux profond sur la figure et sur le nez, partiellement cicatrisés.

A l'endroit d'une réaction fortement positive après l'injection intradermique de tuberculine (en solution 1 : 10 000 type bovin), apparaît sur toute la surface une très forte réaction sous forme d'un surélèvement de l'épiderme d'un diamètre de 8-10 centimètres. Au début, ce surélèvement se présente sous forme d'un cercle qu'entourait l'endroit de la réaction. Peu à peu cet anneau s'élargit. Puis l'épiderme, à l'endroit

de la réaction, subit un surélèvement sur toute la surface, et le milieu, c'est-à-dire l'endroit de la piqûre, est déprimé et comme nécrotique.

Le contrôle, pratiqué par irradiation de la peau (avec une dose égale) dans l'endroit où il n'a pas été fait d'injection de tuberculine, a produit un érythème violent sans aucun surélèvement de l'épiderme.

Aussi bien l'application de rayons ultra-violets sur une boule provoquée par une solution du sérum physiologique a produit seulement un fort érythème. On a irradié aussi l'endroit des réactions, provoquées par les injections intradermiques de novarsénobenzol. On n'a jamais obtenu une réaction qui ressemblât à celle de la malade.

Tumeurs.

Le Dr A. Baccaredd, dans *Arch. für dermat.*, a rapporté un cas de *réticulohistiocytoze* cutanée hyperplasique bénigne avec mélanodermie, qui se présentait sous la forme d'une maladie systématique de la peau.

Cliniquement, la peau présentait d'abord l'aspect d'une érythrodermie, accompagnée, dès le début, d'une diminution de formation de mélanine. Plus tard, la production du pigment mélanique devenait rapidement très intense et donnait à toute la surface de la peau une coloration noire-brunâtre d'un aspect tout à fait extraordinaire. En même temps, il y avait une tuméfaction généralisée des ganglions lymphatiques superficiels de la peau.

Les examens hématologiques, microscopiques et enfin anatomo-pathologiques ont donné les résultats principaux suivants :

1° La formule sanguine des globules blancs s'est caractérisée par la présence d'un grand nombre des cellules de provenance réticulo-histiocytaire, qui se développaient avec une tendance évidente d'évolution vers des cellules mono-lymphocytaires d'un genre spécial.

2° Une réaction généralisée du système réticulo-histiocytaire de la peau. On ne peut pas comparer cette réaction, qui tend à la formation de cellules mono-lymphocytaires, ni aux images de réticulo-endothélioses, ni aux altérations pathologiques leucémiques.

3° Une réaction réticulo-histiocytaire secondaire avec une transformation fibro-épithéliale dans tous les ganglions lymphatiques appartenant à la peau et exclusivement dans ces ganglions

4° L'absence d'altérations dans les organes hématopoiétiques (moelle des os, rate, ganglions lymphatiques viscéraux, foie, etc.) dans le sens d'une réaction réticulo-histiocytaire analogue à celle qui a été trouvée dans la peau et dans les ganglions lymphatiques de celle-ci. On a pu exclure avec certitude le cas d'une métaplasie leucémique ou histio-leucémique.

5° La présence en grande quantité du pigment mélanique, aussi bien dans la peau (surtout dans les chromatophores) que dans ses ganglions lymphatiques, et en petite quantité dans les organes bien vascularisés.

L'aspect de la maladie décrite l'oppose à un groupe de cas qui ont été classés autrefois parmi les érythrodermies leucémiques. Ils doivent être séparés de celles-ci, dans la majorité des cas, et considérés comme des réactions réticulo-histiocytaires d'un genre particulier.

B... traite la question du classement nosologique du cas décrit dans le groupe de réticulo-histiocytoses et suppose l'existence de réactions réticulo-histiocytaires, hypoplasiques diffuses avec une limitation systématique à la peau.

A. Touraine a étudié *les cancers par huiles de graissage*. Les huiles de graissage ont souvent, pour la peau de ceux qui les élaborent ou les utilisent, des inconvénients graves qui vont de la simple dermatite passagère au cancer. Seules les huiles minérales sont susceptibles de déterminer des lésions cutanées qui peuvent, à la longue, se transformer en cancer.

Les substances particulièrement cancérigènes du goudron et des huiles sont des corps à structure de phénanthrène.

Il faut un très long contact et continu, plusieurs années. Ce cancer siège habituellement sur les régions découvertes ou sur le scrotum (assez fort pourcentage).

Les stades précancéreux sont à peu près constants et constituant des signes d'alarme : mélanose du type Riehl, folliculites subaiguës ou chroniques, placards de lichénification, plaques d'hyperkératose, papillomes kératosiques.

Les formes cliniques les plus fréquentes sont : la forme nodulaire, la forme verruqueuse et l'*ulcus rodens*. L'évolution est très lente, mais le pronostic est assez grave.

W. Bade, dans *Arch. für Derm. und Syph.* (août 1939), a étudié les *métastases cutanées des cancers profonds*, qui, lorsque la tumeur primitive est ignorée, comme il arrive assez souvent en matière de cancer viscéral, sont généralement d'un diagnostic difficile. Seule la biopsie le révèle avec exactitude.

Dans son cas, il s'agissait d'une femme de soixante-cinq ans qui, après des métrorragies d'une durée de trois mois, constata sur l'abdomen des nodosités dont l'une s'ulcéra et saigna. Il y a plusieurs nouures, les unes adhérentes, les autres mobiles sous la peau. Aux cuisses, épaississement éléphantiasique très étendu.

L'examen histologique d'une nodosité mon-

tre qu'il s'agit d'un adénocarcinome. L'examen gynécologique montrait un adénocarcinome de l'utérus avec envahissement péri-utérin.

L'auteur rapporte 58 autres cas de métastases cutanées à la suite de néoplasmes d'organes profonds : 14 après cancer mammaire, 7 après cancer des organes génitaux de la femme, 25 après cancer du tube digestif, 2 après tumeur rénale primitive, 1 après cancer du thymus, 5 après cancer des voies respiratoires, 4 à localisation initiale inconnue.

Gougerot a rapporté l'observation d'un cancer de la verge, épithélioma spino-cellulaire qui a provoqué l'amputation spontanée de l'organe (*Ann. des mal. vénériennes*, juillet 1939, p. 417).

A. H. Roffo et S. Rosner (*Boletin de la Sociedad de Dermatologia y Sifilografia*, vol. I, p. 109) ont publié l'observation de *verrues vulgaires cancérisées*. Le malade, âgé de trente ans, paysan, vint consulter pour deux processus néoplasiques localisés aux deux mains. L'un d'eux était si étendu qu'il fallut pratiquer l'amputation d'une main. Le processus avait débuté sept ans auparavant par des verrues vulgaires typiques. On pouvait du reste constater la coexistence des deux processus. Le dos de la main et les doigts présentent encore des verrues vulgaires absolument typiques. Sur l'index existe une ulcération torpide où l'examen histologique révèle l'existence d'un épithélioma pavimenteux métatypique.

Dans le groupe des affections dénommées précancéreuses, les auteurs veulent introduire les verrues, d'autant plus qu'ils traitent un second malade dont la néoplasie a également débuté par une verrue vulgaire.

A. A. Fernandez et Capurro ont montré l'efficacité du chlorure de magnésium par voie intraveineuse dans quelques cas de papillomes vénériens et de verrues. Ils ont employé pour ce traitement le chlorure de magnésium anhydre en solution dans l'eau ou le sérum physiologique à 40 p. 100 et injectèrent par voie endoveineuse 0,05 à 0,10 centigrammes en augmentant progressivement, selon l'âge du sujet et la tolérance, jusqu'à 1 et 2 grammes. Les séries furent au nombre de 20 à 25 injections. Sur 24 malades mis au traitement, 15 guérirent complètement, 5 furent améliorés. Quatre ne présentèrent aucune amélioration après une série. L'amélioration se fait souvent sentir très longtemps après la fin de la série et ils pensent que les quatre cas restés stationnaires ne peuvent compter comme échec. Ils attribuent la guérison à l'action cytophylactique du médicament qui, jusqu'à aujourd'hui, n'avait jamais été employé par voie intraveineuse.

A. H. Roffo et Rosner ont rapporté un cas de *cancer arsenical* chez un sujet résidant dans le village de Charata et dont la cause serait due aux eaux fortement arsenicales que le malade ingéra pendant six années. Il s'agissait de pigmentation diffuse de la peau avec verrucosités multiples. L'examen histologique permit de constater l'existence d'un carcinome pavimenteux perlé. D'après leurs recherches, les cas de cancer arsenical sont relativement fréquents dans la localité mentionnée, les eaux étant fortement chargées en arsenic.

Rosner, chez un malade porteur d'un psoriasis ancien, a constaté plusieurs foyers d'*épithéliomas* à type plan cicatriciel. La biopsie montra qu'il s'agissait d'épithéliomas baso-cellulaires.

Étant donné le grand nombre de nævi constatés chez ce malade, l'auteur pense qu'il s'agissait de dégénérescences multiples de la plupart de ces formations.

M.-M. Huber, J.-A. Lièvre et Alajouanine étudient, à la Société de pédiatrie, un cas d'*angiomatose hémorragique de Rendu-Osler*, observé chez un enfant de sept ans, diagnostic fait de façon relativement précoce, car les angiomes qui caractérisent l'affection ne se développent d'ordinaire (en dépit de leur origine congénitale) qu'à l'âge adulte. Il n'existe encore que des accidents bénins (quelques épistaxis, gingivorragies, une hémorragie rectale de sang rouge), mais le pronostic doit être réservé. On constate autour de la bouche des nævi pigmentaires et des nævi vasculaires ; on a découvert des angiomes au niveau des muqueuses jugale et pituitaire, et la radioscopie de l'estomac a permis de déceler une tumeur gastrique qui ne peut être qu'un angiome.

Hormones et vitamines.

Desaux a rapporté quelques cas de *réactions cutanées satellites du syndrome clinique d'hyperfolliculinisme*.

En particulier le cas d'une femme de trente-quatre ans qui, traitée pendant un an pour stérilité, reçoit, vers le quatorzième jour du cycle menstruel, une injection de deux ampoules de benzo-gynœstryl, soit 2 milligrammes de benzoate de di-hydro-folliculine. Hypertrichose axillaire et pubienne, poils autour des mamelons. Duvet à la lèvre supérieure et sur les joues.

Garnier a rapporté l'observation d'une femme de vingt-six ans qui présentait, de façon irrégulièrement récidivante, au moment des règles, une éruption du dos des mains qui revêtait, le plus souvent, une éruption érythémato-papuleuse qu'il assimile à l'*érythème polymorphe* qu'il rattache *à un trouble de l'équilibre hormonal*. L'examen

histologique d'une biopsie endo-utérine a montré une muqueuse en état folliculino-lutéinique normal. Comme il existait un gonflement douloureux des seins au moment des règles, il administra à la malade du progestérone, 10 milligrammes pendant trois mois pendant les huit jours précédant les règles. Pendant la durée de ce traitement, le trouble ne se reproduisit pas.

Il identifie cet érythème polymorphe cataménial à la dermatitis symetrica dysmenorrhoïca de Kreibich, Matzenauer et Pilland.

Schachter (de Bucarest) a rapporté l'observation d'une fillette de dix-huit mois, atteinte d'une large tache ardoisée de la région sacrée, ayant tous les caractères de la tache *mongolienne* et chez laquelle on trouvait en même temps de l'hypertrichose, de la mélanodermie et une insuffisance générale de développement. Il rattache le tout à un syndrome hypophysaire.

Lafitte et Huret ont noté l'influence du déséquilibre ovarien, dans certaines dermatoses du type psoriasis et eczéma, et enregistre l'action thérapeutique de l'hormone mâle dans certaines variétés de ces affections.

Ils rapportent le cas d'une jeune fille de seize ans et demi qui présente un psoriasis depuis l'âge de treize ans, constant depuis trois ans et demi, et intéressant les membres inférieurs et le cuir chevelu, et qui a résisté à tous les traitements classiques aussi bien locaux que généraux.

Après cinq injections d'acétate de testostérone, toutes les plaques de psoriasis ont disparu sans que la malade utilise le moindre traitement local. Depuis plus d'un an, cette jeune fille n'a plus de psoriasis.

Une femme de trente-six ans présente, depuis huit ans, un eczéma des mains qui semble avoir eu des liens étroits avec des troubles menstruels se traduisant par des règles abondantes pénibles. Le syndrome cutané et le syndrome dysovarien ont débuté en même temps. Aucun traitement ne réussit à faire disparaître cet eczéma. Par contre, résultats remarquables du traitement par l'hormone mâle qui fait disparaître pendant huit mois à la fois le déséquilibre ovarien et cet eczéma qui persistait depuis huit ans. La cessation temporaire du traitement par l'hormone mâle a permis une reprise non seulement de l'eczéma, mais encore des troubles menstruels.

R. Degos a étudié dans le *Bulletin médical* les *manifestations cutanéo-muqueuses de l'avitaminose C.*

Les deux grandes manifestations classiques de l'avitaminose C sont le scorbut chez l'adulte, la maladie de Barlow chez l'enfant.

La détection biochimique de la carence en vitamine C et l'épreuve thérapeutique par l'acide ascorbique ont mis en lumière deux ordres de faits nouveaux :

L'existence de carences frustes, dont les manifestations cliniques sont souvent cutanées et muqueuses ;

La possibilité d'avitaminoses par mauvaise résorption intestinale, par défectuosité dans la traversée hépatique, ou par troubles de l'assimilation tissulaire de la vitamine absorbée ; cette notion permet d'envisager un état de carence chez les sujets soumis à une alimentation normale.

Des gingivites et stomatites, d'évolution subaiguë, rebelles aux thérapeutiques infectieuses, ont pu être rapportées à l'avitaminose C. Ces lésions buccales ne sont pas toujours hémorragiques et peuvent être pultacées. La muqueuse est tuméfiée, bourgeonnante, rouge et très douloureuse. Les lésions atteignent parfois le voile du palais, la face interne des lèvres, et même la langue. Ces stomatites ne s'accompagnent d'aucun autre signe de scorbut, si ce n'est l'asthénie.

Nicolau a rapporté à l'avitaminose C un syndrome cutané composé d'éléments papulo-folliculaires comparables à des scorbutides, et de placards papillomateux végétants, d'évolution excentrique, aboutissant à des cicatrices indélébiles. Cette dermatose a été observée dans un milieu scorbutique, et a guéri par le régime antiscorbutique.

Degos a rapporté, avec Dechaume d'une part et Hénault et Goury-Laffont d'autre part, un syndrome cutanéo-muqueux lié à une avitaminose C. Ce syndrome est composé d'une glossite dépapillante, d'une chéilite fissuraire, d'une absence de sécrétion salivaire, sudorale et sébacée, d'altérations unguéales.

La technique de *détection biochimique de l'avitaminose C*, la plus simple, est de verser progressivement l'urine fraîchement émise dans une solution obtenue en dissolvant un comprimé de dichlorophénol-indophénol (Hoffmann-Laroche et C[ie]) dans 50 centimètres cubes d'eau distillée (cette solution est bleue en milieu alcalin, rose en milieu acide). Normalement, la décoloration du mélange agité avec un agitateur se produit avec 20 à 60 centimètres cubes d'urine. Mais ce dosage simple ne permet pas de soupçonner le déficit vitaminé et doit toujours être complété par l'épreuve de saturation.

L'épreuve de saturation consiste à donner une dose de 100 à 300 milligrammes quotidienne d'acide ascorbique *per os*, et à mesurer la quantité d'acide ascorbique éliminée dans les urines. La technique la plus simple est de faire absorber 300 milligrammes (6 comprimés de 50 milli-

grammes) en une seule fois (huit heures du matin) pendant trois à six jours consécutifs. La titration par le dichlorophénol-indophénol se fait chaque jour sur l'urine fraîche prélevée cinq heures environ après l'ingestion d'acide ascorbique. Normalement, l'acide ascorbique en excès apparaît le premier jour ou le deuxième, ou au maximum le troisième jour, dans l'urine dont moins de 20 centimètres cubes décolorent la solution bleue. Dans le cas de carence vitaminée d'importance pathologique, l'acide ascorbique est retenu par l'organisme carencé et sa concentration reste très faible dans les urines (100 à 500 centimètres cubes d'urine nécessaires pour décolorer la solution bleue), après un temps plus ou moins long d'absorption des 300 milligrammes d'acide ascorbique, suivant l'importance du déficit.

Le traitement par l'acide ascorbique a une valeur à la fois diagnostique et thérapeutique. Son effet rapidement curateur est la meilleure preuve de l'avitaminose.

M. Gérard Lefebvre (de Lille) a rapporté à la Société de pédiatrie un cas de *syndrome de Cushing* chez une fillette de douze ans, chez laquelle s'installa, après des oreillons survenus à l'âge de neuf ans, le syndrome suivant : obésité de la face et du tronc, visage violacé, ventre énorme pseudo-gravidique avec vergetures, hypertrichose vulvaire et sacrée, fin duvet facial, aménorrhée, hypertension artérielle, ostéoporose vertébrale. Examen oculaire et radiographie du crâne normaux. Un traitement radiothérapique hypophysaire et surrénalien a été institué.

M. Apert a rappelé, à ce propos, qu'il a autrefois décrit sous le nom d'*hirsutisme* le syndrome auquel on donne aujourd'hui le nom de Cushing. En réalité, si Cushing a eu le mérite de montrer dans certains cas l'existence d'altérations hypophysaires, il n'en reste pas moins que l'origine surrénale n'est pas niable dans d'autres cas et qu'ainsi le syndrome devrait porter le nom de Gallais, ou mieux celui d'Apert (1901).

MM. Maurice Villaret, L. Justin-Besançon et I.-M. Inbona étudient le *démembrement clinique et pathogénique de la pellagre*, rappelant leurs observations cliniques et les confrontant avec les récents travaux américains, montrent que le syndrome pellagreux relève d'une multicarence. Les troubles mentaux, les accidents digestifs, la plupart des lésions cutanéo-muqueuses relèvent d'une avitaminose nicotinique. C'est celle-ci qui conditionne l'évolution mortelle de la pellagre. La polynévrite est due à l'avitaminose B^1; la chéilite, la perlèche à l'avitaminose B^2; l'atteinte musculaire à l'avitaminose B^6; certains érythèmes et hydroas vacciniformes résultent de l'action du soleil sur des téguments sensibilisés par les porphyrines, celles-ci se développant en excès du fait de l'avitaminose nicotinique.

Cette pathogénie complexe explique la variabilité des aspects de la pellagre, et la multiplicité des vocables qui désignent ses formes cliniques. Actuellement, en présence d'une pellagre, on ne doit pas se contenter d'une clinique descriptive, il faut résolument s'attacher à faire le bilan des principales carences pour les traiter chacune par la vitamine spécifique.

Ils étudient en outre les formes cliniques de l'avitaminose nicotinique (en dehors de la pellagre), les formes monosymptomatiques : formes mentales, légères ou très graves (encéphalopathie par carence nicotinique évoluant vers la mort) ; formes digestives (comprenant la glossite, la stomatite aphtoïde, la dyspepsie, la rectite) ; formes cutanées (érythèmes, pigmentations, hydroa vacciniforme).

La forme de l'enfant semble être une conséquence assez fréquente d'erreurs de régime.

Les formes frustes et inapparentes sont révélées par la mesure de la nicotinamidémie.

Parmi les formes étiologiques, les plus fréquentes sont celles qui relèvent d'un régime insuffisamment riche en viande, en lait, en œufs. L'alcool joue le rôle d'un facteur de déséquilibre alimentaire qui précipite l'évolution de la carence.

Le diagnostic positif résulte de la confrontation des arguments cliniques (l'association torpeur + stomatite aphtoïde étant très évocatrice), de l'enquête étiologique (régime, alcoolisme), des donnés biologiques (hyponicotinamidémie), et enfin de l'épreuve thérapeutique (action très rapide de la vitamine nicotinique).

Le Dr S. Tappeiner a montré la présence de *glandes apocrines dans les nævi.*

La constatation de glandes apocrines hétérotropes chez les individus de race blanche est tout à fait extraordinaire, et leur présence coïncide toujours avec une formation pathologique. On n'a pas encore constaté l'existence des glandes apocrines hétérotropes dans une peau tout à fait normale.

L'observation ci-dessus mentionnée présente une importance particulière en ce qui concerne la question de recherche de races.

Les malformations, dans lesquelles apparaissent les glandes apocrines, ont pour toute origine le seul ectoderme qui engendre aussi bien les nævi sébacés que la neurofibromatose.

Wolfram W. Kühnan, Clinique dermatologique de l'Université à Bonn (*Archiv für Dermatologie und Syphilis*, août 1939) présente un rapport de

ses observations sur 50 malades qui ont été traitées par de nouvelles préparations : œstromon et cyren, et ses éthers composés, sous la forme de comprimés, d'injections et de pommades.

On a obtenu de très bons résultats pour l'acné vulgaire, le prurit vulvaire et l'érytrocyanose. Il paraît que l'action de la nouvelle thérapie sur les autres dermatoses de la puberté et de la ménopause (par exemple certains eczémas allergiques et séborrhoïques) n'est pas moins favorable. Toutefois l'utilisation de ces expériences demande une très grande réserve tant qu'il n'existera pas un nombre plus considérable d'observations ; de plus, il est nécessaire d'exclure l'action de facteurs non spécifiques (par exemple l'action des excipients des pommades), l'explication de ces questions devant être réservée aux observations ultérieures.

Infections.

Watrin et Lépagnole ont rapporté une observation intéressante de dermo-épidermite streptococcique à type d'érythème scarlatiniforme apparue au huitième jour d'un traitement local au bleu de méthylène à 1 p. 100 d'une dysidrose des ortcils, *éruption biotropique consécutive à un traitement local.*

A l'entrée, l'examen des vésicules montre « une flore banale », mais au huitième jour les bulles montrent du streptocoque. Les ganglions inguinaux droits sont augmentés. Enfin, on trouve sur le corps une éruption scarlatiniforme qui s'accompagne d'une température à 38°,6. Le tout évolua en trois jours, suivi d'une desquamation furfuracée.

Chez un adulte de vingt-huit ans, cultivateur, atteint de trichophytie des mains, du nez, des joues et des ongles, Batcharov, de Sofia, pays où la trichophytie est extrêmement fréquente, observe une *chéilite trichophytique due au trichophyton violaceum,* manifestation très rare ou au moins jusqu'alors non publiée. La lèvre inférieure, face muqueuse, plus rouge que normalement, était couverte de squames gris blanchâtre, en lamelles disposées en stries verticales, plus ou moins épaisses, qui se détachent progressivement par leurs bords. Quand on les arrache, on produit de petites hémorragies. Dans les squames de cette lèvre on trouvait des filaments mycéliens en extrême abondance.

Milian et Mlle Monghal rapportent l'observation d'une *hypodermite subaiguë de la jambe* accompagnée d'une angine mycosique, plaque d'œdème érythémateux occupant une grande partie d'*une* jambe et du pied gauche avec 37°,5 de température maximum.

Il y avait en même temps un certain degré de neutropénie; globules blancs : 6 000 ; polynucléaires neutrophiles : 32 ; polynucléaires éosinophiles : 3 ; lymphocytes et mononucléaires : 64.

Il y a eu récidive sur la jambe opposée quelque temps après, en même temps que reprise de l'angine.

L'*actinomycose* a des formes multiples, Gougerot, Civatte et Marceron en ont rapporté une forme rare, la *forme gommeuse* à noyaux disséminés, nodules hypodermiques profonds, ou masses ramollies abcédées, ou ulcérations d'apparence ecthymateuse ou fistules tuberculoïdes, ou cicatrices, le tout sans fièvre mais avec état général médiocre, et développé depuis un an. Les grains d'actinomycose ont été vus typiques sur la coupe histologique des parois d'une gomme. La culture du parasite n'a pu être obtenue, si bien que son identification exacte n'a pu être donnée.

A ce propos, Milian rapporte l'exemple d'une forme cutanée d'actinomycose également rare ou méconnue, qui a l'*aspect d'un kérion trichophytique* ou de bromide, diagnostic qui avait été porté tout d'abord. L'aspect folliculaire et en macaron avait peut-être été commandé par la prise longtemps prolongée de bromure de potassium, mais l'examen histologique révélait la présence typique des nodules actinomycosiques.

Une *épidermite de l'aisselle* érythémato-squameuse, localisation rare, s'est montrée, due au *Sporotrichum Gougeroti*, qui, comme on sait, a son siège habituel dans le derme et l'hypoderme (Gougerot et Duché).

Les gangrènes cutanées.

Gadrat a rapporté, au cours de l'*acrodynie infantile,* deux observations de complications ulcéro-gangréneuses des extrémités, gangrène des doigts. L'un des cas s'est terminé par la mort. L'auteur, ayant constaté dans ce cas une lésion de type syringomyélique, pense que l'acrodynie est due à un virus neurotrope à tropisme pour les centres neuro-végétatifs et capable de créer dans la moelle de véritables cavités syringomyéliques.

Boulin étudie, parmi les grands facteurs de mortalité du diabète sucré, les *gangrènes,* qui occupent une place éminente. Il adopte la classification de Marcel Labbé qui, tablant sur le facteur étiologique, distingue les gangrènes artéritiques, les gangrènes infectieuses et les gangrènes nerveuses. Il décrit la gangrène sénile, la gangrène superficielle des orteils, le mal per-

forant plantaire, les gangrènes infectieuses, l'echtyma gangréneux, la gangrène des organes génitaux, les gangrènes de la bouche, les gangrènes pulmonaires. Avec la description de chacune de ces formes, l'auteur donne le traitement approprié, mais il insiste sur la nécessité de réaliser chez les diabétiques les meilleures conditions pour en prévenir l'apparition, à savoir : désucrer totalement tous ces malades et ramener si possible leur glycémie à la normale.

D. Olmer expose, dans la *Gazette médicale de France*, 1er juin 1939, p. 625, les complications gangréneuses de la fièvre typhoïde.

Qu'il s'agisse de localisations sur la peau, les muqueuses, les viscères, toutes ces manifestations ont un caractère commun : elles sont dues à l'intervention de germes anaérobies, ou tout au moins facultativement anaérobies, germes qui sont les hôtes habituels de la peau et des cavités muqueuses ou qui proviennent du milieu extérieur.

Parmi ces complications, les unes sont précoces, comme l'*ulcère nécrotique de la vulve*, qui s'observe dans le premier septenaire. Les autres, comme le noma, les ulcérations gangréneuses sur les gencives ou sur la langue, les abcès gangréneux, certaines gangrènes du larynx, du pharynx, de la parotide, des organes génitaux, ne se voient guère avant la fin du deuxième septenaire et souvent longtemps après le début de la maladie. Il faut mentionner également les suppurations gangréneuses consécutives à une piqûre médicamenteuse, qui paraît surtout intervenir en localisant le foyer infectieux. Enfin, la gangrène pulmonaire a pour caractéristique d'être tardive, de survenir cinq à six semaines après le début de la maladie.

Toutes ces complications sont conditionnées par deux facteurs : la pullulation des microbes anaérobies et surtout le terrain spécial de déficience organique sur lequel ces germes se développent.

A. Motte publie, dans la *Gazette médicale de France*, un cas de gangrène aiguë symétrique des extrémités post-grippale, fait rare, en dehors de la maladie de Raynaud.

W. Richter et J. Seifert ont rapporté, dans *Archiv für Dermatologie und Syphilis*, un cas de *gangrène gazeuse métastatique du scrotum*, survenue à la suite d'une anesthésie dentaire locale, pratiquée pour l'extraction d'une dent. Les microbes, après irruption dans les voies sanguines, ont provoqué des altérations pathologiques dans la région alimentée par les artères scrotales postérieures et par leurs satellites.

L'extraction de la dent fut suivie d'un malaise avec frissons et maux de tête, et, dans les jours suivants, de douleurs violentes dans les testicules, d'œdème du scrotum, d'un écoulement d'urètre et d'une forte altération de l'état général. La température monte à 38°,3.

Comme traitement on a prescrit deux comprimés d'uliron trois fois par jour et cibalgine.

Le jour suivant apparaissent sur le scrotum des plaques bleu noirâtre avec la crépitation caractéristique de la gangrène gazeuse. On ordonne le prontosil. Le troisième jour, la température monte à 39 degrés. L'élimination des escarres se produit en découvrant l'albuginée, œdémateuse, en partie nécrosée et donnant des signes de crépitation. Les ganglions lymphatiques inguinaux sont œdémateux et douloureux. Dans la région du trochanter on constate quelques plaques livides, délimitées.

L'examen bactériologique du tissu pathologique montre la présence de bacilles de la gangrène gazeuse, de colibacilles et de germes ressemblant au *Bacterium coli*. Dans le sang on trouve en quantité des bacilles de la gangrène gazeuse.

Traitement : injections intraveineuses du sérum antigangréneux (polyvalent) 20 centimètres cubes et prontosil.

Le neuvième jour, suit l'élimination totale de l'albuginée, et au bout de sept semaines guérison.

On se contenta d'une réunion de la peau, restée intacte, par suture.

Touraine et Berton, après une *ponction sous-occipitale* chez un homme de quarante-quatre ans, dont la réaction de Wassermann était irréductible, ont observé dix heures après des phénomènes méningés d'une grande gravité : céphalée violente exaspérée par le mouvement, état nauséeux, décubitus en chien de fusil, raideur de la nuque, signe de Kernig, constipation absolue. Le liquide céphalo-rachidien, qui s'était montré normal à la première ponction, montre à une ponction nouvelle : 1 500 éléments par millimètre cube dont 67 p. 100 de polynucléaires, albumine 0,61. Pas de germes visibles, ni à l'examen direct ni après centrifugation. Les cultures sont restées stériles. Les inoculations au cobaye et à la souris sont restées négatives ainsi qu'une inoculation à la cornée du lapin. Cet état dure quatre jours et cède au dagénan.

Les auteurs pensent qu'il s'est agi d'une *méningite herpétique*, car, au moment de la guérison des accidents, s'est produite une poussée d'herpès à la face.

Fernet, Mlles Ratner et Allinne ont employé le *dagénan en injections intramusculaires*, ainsi qu'ils l'avaient déjà fait en mars 1939, en admi-

nistrant un gramme par jour pendant dix jours. Les résultats ont été bons et la tolérance parfaite, sans les troubles digestifs qu'occasionne souvent la médication par ingestion. Le produit passe très rapidement dans le sang. Le taux maximum trouvé dans le sang, de une heure à cinq heures après l'injection, variait de 2 milligrammes à 2 milligrammes et demi pour 100 centimètres cubes. Vingt-quatre heures après l'injection, on trouve encore un milligramme pour 100 centimètres cubes. Dans les urines, on retrouve 50 à 80 p. 100 du produit injecté. Quarante-huit heures après la dernière injection, le produit est presque complètement éliminé.

Les auteurs relatent le cas d'un homme qui, ayant absorbé six comprimés de dagénan, eut un état nauséeux très pénible et des vomissements pendant toute la nuit avec état syncopal grave ayant nécessité le secours d'un médecin appelé d'urgence. Malgré cela le traitement fut repris sans encombre par injections intramusculaires de un, deux, puis trois centimètres cubes de soludagénan.

Milian a rapporté une observation clinique de *contamination syphilitique* qui s'est traduite chez un syphilitique ancien, non par un chancre, mais par une *syphilide papulo-nodulaire de la verge*, cas comparable aux expériences de Queyrat et Pinard qui obtenaient, au point d'inoculation de lésions syphilitiques actives, une syphilis de la physionomie de celles de la période de maladie où en était le patient.

Il s'agit d'un syphilitique de quarante-quatre ans (syphilis à vingt-deux ans), assez régulièrement soigné, qui eut des rapports sexuels avec une jeune fille de dix-huit ans atteinte de roséole, de plaques muqueuses buccales et vulvaires, vierges de traitement et qui, quinze jours après, présentait une lésion nodulaire qui, en quelques jours, prit la forme d'une syphilide papulo-tuberculeuse circinée.

Les *syphilides atrophiantes* jouent un rôle considérable dans la production des atrophies cutanées. Milian a montré, à la Société de dermatologie, décembre 1939, un malade guéri d'une vaste syphilide érythémateuse en nappe des fesses, des bourses et des cuisses, après deux ans de traitement, forme anormale de syphilis dont le moulage est au musée de l'hôpital Saint-Louis, avec Wassermann fortement positif et qui a laissé, après traitement chronique de deux ans par mercure, arsenic et bismuth, un état gaufré, plissé du derme et de l'épiderme, avec amincissement de la peau qu'on observait déjà à la phase érythémateuse et qui aurait progressé si le traitement n'était pas intervenu.

TRAITEMENT DE L'ECZÉMA PAR LES SULFAMIDES

PAR

Paul CHEVALLIER

Les recherches que nous résumons ici ont été commencées dans l'armée, où nous dirigions le service dermato-vénéréologique d'un H. O. E. primaire, et continuées, depuis notre retour à Paris, dans notre service de l'hôpital Cochin. Au printemps 1940, au cours d'une permission, nous avons apporté le résultat de nos études à la Société de dermatologie ; notre communication n'a pu être ni développée ni imprimée, n'ayant pas le visa du grand quartier général ; cette communication était, en outre, signée de MM. Schmid et Borrin. M. Borrin avait fait de nombreux examens de sang et M. Schmid était pour nous un collaborateur très précieux par son zèle, son intelligence et sa connaissance des sulfamides.

Sulfamides employées et leur mode d'emploi.

Nous nous sommes servi de différentes sulfamides, mais nous n'avons soigné un grand nombre de malades que par les deux sulfamides suivantes : le α (para-amino-phényl-sulfamido) pyridine, ou dagénan, et le tri-para-amino-phényl-sulfamido-pyridine aluminique, alupyrine ou lysapyrine.

Le médicament a été employé à l'extérieur *ou* à l'intérieur.

A l'extérieur, nos essais avec des solutions, des poudres ou diverses pommades n'ont été couronnés de succès que lorsque nous avons connu la formule du Dr Riou (de Hanoï), dont le travail est remarquable (1). Riou a montré que la concentration optima du produit actif en poudre est, dans une pommade, de 8 à 10 p. 100. Sa formule est :

Poudre de 402 M ou de 693.......	8 à 10 grammes.
Menthol	0gr,20
Sapolan	10 grammes.
Oxyde de zinc............ }	āā 15 à 16 grammes.
Carbonate de chaux........ }	
Huile de foie de morue...... }	āā 25 grammes.
Lanoline .... }	

(1) M. Riou, La sulfamidothérapie externe en dermatologie et en chirurgie (*Bull. de la Soc. médico-chirurgicale de l'Indochine*, séance du 22 décembre 1939).

Nous employons généralement la simplification de Schmid :

Poudre de dagénan (ou autre sulfamide)	10 grammes.
Menthol	$0^{gr},20$
Oxyde de zinc / Carbonate de chaux	āā 15 grammes.
Huile de foie de morue / Lanoline	āā 25 —

Les quautités de poudre varient suivant que l'on désire obtenir un excipient plus pommade ou plus pâte ; il ne nous a pas semblé qu'une teneur en poudre plus grande que 40 p. 90 soit bonne, et l'on a souvent avantage à la diminuer un peu.

L'application externe de cette pâte n'a jamais donné de phénomènes toxiques.

A l'intérieur, il convient de donner des *doses suffisantes* et de donner *d'emblée la dose maxima*. Nous avons prescrit 2 à 6 grammes par jour (4 à 12 comprimés). 2 grammes sont insuffisants ; 8 à 9 grammes sont souvent mal tolérés ; la dose optima paraît être de 3 grammes (6 comprimés) à 4 grammes par jour ; 3 gr. à $3^{gr},5$ nous paraissent généralement suffisants. On continue cette dose au moins cinq jours, dix parfois, si cela est possible ; on peut aussi, lorsque l'effet est nettement déclenché (après quelques jours), diminuer la dose. Les doses, d'abord légères, puis progressivement augmentées, ne donnent pas de bons résultats.

Il est très important que les sulfamides soient prises par doses fractionnées toutes les heures et demie à deux heures.

Étant évident que nous n'avons pas soumis au traitement sulfamidé des sujets tarés, nous pouvons affirmer que les hautes doses sont le plus souvent bien tolérées. Les sujets qui ne les supportent pas ne supportent pas non plus, en général, les faibles doses : nous avons vu une urticaire après $0^{gr},50$, un érythème généralisé bénin (durée : quarante-huit heures) après quatre jours à 6 grammes (le traitement ayant été interrompu, cet érythème a récidivé, à sa reprise, après une très faible dose). Nous n'avons vu aucun accident sérieux.

Le grand inconvénient des sulfamides est l'intolérance stomacale : beaucoup des sujets qui en prennent font une intoxication digestive essentiellement caractérisée par un état nauséeux et parfois des vomissements ; c'est un très gros obstacle au traitement, qu'il faut interrompre. Si, au point de vue activité thérapeutique, dagénan et lysapyrine nous paraissent se valoir, l'alupyrine est beaucoup mieux supportée par l'estomac et permet de continuer des traitements commencés par d'autres sulfamides de moins bonne tolérance.

Les eczémas sulfamido-curables et les eczémas sulfamido-résistants.

La pâte-pommade aux sulfamides a des indications plus larges que l'introduction buccale. Mais les indications du traitement externe sont les mêmes que celles du traitement interne : celui-ci se montre inactif, ou parfois même nuisible, lorsque la médication externe est simplement médiocre et nettement inférieure aux pâtes classiques.

Ne sont pas justiciables des sulfamides :

a. Les *eczémas vésiculeux*. — Dans l'eczéma vésiculeux amorphe banal (à début et à prédominance chiro-antibrachiale), ni l'ingestion ni la pâte ne donnent d'amélioration. Nous avons même vu, sous l'influence des sulfamides *per os*, des poussées aiguës aux mains qui prenaient l'aspect d'une dermatite artificielle avec énorme vésiculation et desquamation consécutive en nappe. Nous nous sommes assuré, par plusieurs essais, que ces poussées aiguës sont bien dues à la sulfamide. Dans d'autres cas, il ne se produit aucune réaction. Il en est de même dans l'eczéma vésiculeux, suintant ou non, à prédominance céphalique et surtout faciale. Il en est de même encore dans l'eczéma vésiculo-squameux, chez des sujets ayant une ou plusieurs plaques anciennes d'eczéma lichénoïde (nous avons vu, dans l'armée, un certain nombre de cas de ce syndrome) ; toutefois, dans ce cas, on peut constater, les premiers jours (par le traitement interne comme par le traitement externe), une amélioration transitoire.

Une exception : l'eczéma vésiculeux impétiginisé. Sous l'influence de la sulfamide (*per os* comme en pommade), l'impétigo surajouté s'améliore souvent de façon remarquable, — mais l'eczéma persiste.

b. Les *eczémas lichénifiés localisés*. — Suintante ou sèche, toujours très prurigineuse,

simulant souvent la névrodermite circonscrite de Brocq (qui est une lichénisation non précédée d'eczéma), la plaque d'eczéma lichénisée ne réagit pas aux sulfamides (intus ou extra), ou ne s'améliore que quelques jours. (Ne pas confondre la plaque d'eczéma lichénifiée, où la lichénification domine l'eczéma et est fort nette, avec la plaque d'eczéma parakératosique infiltrée et chronique, mais qui n'a pas les caractères objectifs classiques de la lichénification.)

c. Les *eczémas lamelleux des jambes.* — Qu'ils soient détergés par un suintement abondant ou couverts de larges écailles, ces eczémas ne réagissent pas aux sulfamides *per os*: S'ils s'améliorent quelque peu par la pâte sulfamidée, les résultats ne sont en rien comparables à ceux que donne le goudron de houille pur ;

d. Les *eczémas mixtes*, ici parakératosiques, là vésiculeux, comme est le trisyndrome de Milian : l'amélioration peut y être nette en certaines régions ; en général, elle est médiocre et de courte durée.

Sont justiciables des sulfamides les eczémas parakératosiques secs ou suintants.

L'eczéma parakératosique (1) est, en presque totalité, l'ancien eczéma séborrhéique de Unna. C'est à tort que Brocq a semblé le rejeter du cadre de l'eczéma en appelant ses éléments des parakératoses psoriasiformes ; Darier emploie le terme d'eczématide. Civatte a bien montré que la lésion fondamentale est celle de l'eczéma : c'est un eczéma où les vésicules restent petites. Ce qui ne l'empêche pas, d'ailleurs, de suinter souvent (par multiplication des vésiculettes et chasse de la couche cornée). Comme l'avait bien vu Unna, cette variété d'eczéma donne l'impression d'être due à une infection cutanée ; le seul tort du savant de Hambourg fut d'en décrire le microbe — microbe qui fut ultérieurement considéré comme un saprophyte banal. Infection cutanée n'est d'ailleurs pas synonyme d'origine externe : nous avons montré, avec M. Moutier, que les poussées aiguës de l'eczéma parakératosique s'accompagnaient parfois d'une gastrite eczémateuse aiguë, qui est souvent latente et qui guérit spontanément.

L'eczéma parakératosique est le triomphe de la médication sulfamidée : elle s'y montre d'autant plus active que l'eczéma est plus aigu, plus étendu, plus suintant. Elle est presque toujours merveilleuse dans les poussées intenses, atténuant extrêmement vite le prurit et le suintement, et même les supprimant parfois dès le second ou le troisième jour de la cure. Elle est, au contraire, beaucoup moins rapide d'action lorsque l'eczéma est sec et torpide, même s'il est récent.

Dans le type « eczématides nummulaires sèches », les sulfamides *per os* nous ont paru peu actives, et la pâte ou la pommade non supérieures et même inférieures aux préparations classiques. Nous doutons d'ailleurs que, dans leur forme habituelle et typique, ces eczématides nummulaires appartiennent au même groupe morbide étiologique que l'eczéma parakératosique amorphe banal.

La modalité la plus commune de cet eczéma parakératosique amorphe banal en est l'*eczém intertrigino-pytiriasique.* La forme la plus fréquente a pour *localisation initiale et principale le cuir chevelu ou la région rétro-auriculaire* ; de là, il s'étend en poussées capricieuses ; il peut se répandre sur tout le corps, par fines papules rouges et bientôt énormes plaques amorphes. Au moment des poussées aiguës, il peut suinter abondamment, surtout aux oreilles, à la face, au cou ou dans les plis. Une seconde forme fréquente est l'*eczéma parakératosique à localisations principales dans les plis des membres.* Parmi les autres formes, signalons encore celle où la localisation initiale et principale siège en peau libre, généralement sur un membre.

A un de ces malades, torturé, aux régions fines et humides, de prurit et de suintement, en même temps que souvent couvert sur le reste du corps par des éléments secs et squameux, que l'on fasse ingérer une dose suffisante d'une sulfamide active : la poussée s'arrête comme par enchantement, et en une semaine, parfois, déjà toute la peau est dégagée.

La guérison est-elle complète ? Non ; nous ne l'avons encore jamais vue parfaite. La poussée disparaît ; mais il persiste la plaque de résistance (c'est généralement, mais non absolument toujours, la plaque initiale) ; elle

(1) PAUL CHEVALLIER, L'eczéma (*Traité de dermatologie clinique et thérapeutique*, t. II, fascicule 2. Doin, éditeur, Paris, 1938).

est peu active, ne démange pas ou ne démange qu'à peine, est sèche, un peu rêche et luisante ; mais elle persiste. Nous n'avons pas pu obtenir sa disparition, ni en continuant le traitement, ni en le reprenant, chez des sujets qui supportaient très bien les sulfamides. A cette règle, nous ne possédons qu'une ou deux exceptions.

Craint-on l'ingestion de sulfamides ? Il convient alors de prescrire la pâte aux sulfamides. L'effet en est généralement si rapide que les malades qui ont déjà eu plusieurs poussées aiguës semblables en restent tout surpris et pleins d'admiration. Nous ne saurions encore dire si la continuation du traitement local sulfamidé fait disparaître la ou les plaques de résistance. Car il est fort difficile d'obtenir des patients qu'ils continuent à s'enduire lorsqu'ils ne présentent plus qu'une lésion à peine visible et qui ne les gêne pas.

Une seconde modalité d'eczéma parakératosique qui réagit bien aux sulfamides est l'*eczéma rouge de la face*. Cette dermatose, qui atteint la face et le cou, est généralement chronique, avec des poussées aiguës et subaiguës très pénibles et souvent incessantes. Au temps que nous étions interne ou chef de clinique, nous avons vu des malades affligés de cette infirmité séjourner des mois et des années à l'hôpital ; nous ne sommes sans doute pas le seul médecin à avoir souhaité parfois qu'ils nous abandonnent pour tenter leur chance auprès d'un confrère. Nous n'avons eu l'occasion de soigner que trois cas par les sulfamides : un par la pommade, deux par l'ingestion. Bien que nous ne voulions pas alourdir cet article d'observations, nous demandons la permission de résumer celle d'un soldat de trente-cinq à quarante ans :

Poussée identique il y a trois à quatre ans, ayant duré plus de six mois ; depuis deux mois, poussée aiguë d'eczéma rouge et suintant occupant toute la face, depuis le cuir chevelu jusqu'au menton, et latéralement gagnant la nuque. En outre, sur les avant-bras, petites excoriations disséminées, traces d'eczéma en petites papules isolées. Après trois jours de sulfamides (3 grammes par jour), « amélioration tellement remarquable qu'on aurait refusé de l'hospitaliser s'il s'était ainsi présenté » ; peau lisse, encore un peu rouge. Guérison le septième jour. Dix jours plus tard, il ne reste qu'un léger cercle un peu rougeâtre en bordure du cuir chevelu. A remarquer que le malade non seulement mange normalement, mais s'est lavé et rasé tous les jours depuis le second jour de la cure.

Un eczéma rouge de la face qui durait depuis six ans chez une femme âgée a été extrêmement amélioré par la pommade ; après trois semaines, la peau était lisse, mais à peine rouge, et l'infiltration avait disparu ; le prurit avait cessé complètement.

Enfin, nous citerons un cas d'eczéma mi-parakératosique mi-papulo-vésiculeux, rappelant en partie la *dermatose des jeunes gens et des jeunes filles* de Brocq ; il est possible que ce syndrome clinique doive être éloigné de l'eczéma vésiculeux pour être rapproché de l'eczéma intertrigo-pityriasique.

Homme de vingt-sept ans ; première poussée d'eczéma à vingt-quatre ans, après (dit le malade) un abcès de la queue du sourcil gauche (cicatrice) ; d'abord eczéma rétro-auriculaire du cuir chevelu et des joues, puis du tronc. Poussées irrégulières pendant six mois. Guérison presque complète (il reste des lésions dans le cuir chevelu) pendant huit mois. Puis poussée aiguë : front, face, cou, tronc, bras et membres inférieurs. Depuis, poussées. Au moment de la mobilisation, poussée assez forte, puis guérison incomplète (il reste beaucoup de lésions dans le cuir chevelu). La poussée actuelle date de huit jours (2 décembre 1939) et atteint surtout d'emblée les avant-bras, les cuisses et la face.

Actuellement, l'extrémité céphalique présente un eczéma parakératosique typique avec lésions du cuir chevelu abondamment squameuses, du front avec excoriations, du cou (plaque érythémato-squameuse) ; on remarque l'intégrité du pli rétro-auriculaire. Au contraire, sur les épaules, les bras, les membres inférieurs et un peu le tronc, c'est un eczéma papulo-vésiculeux typique à éléments isolés ou groupés, mais non agglomérés en plaques homogènes. Prurit très violent, comme d'habitude. Pendant trois jours, 5 grammes de sulfamides en tout : amélioration considérable. Les trois jours suivants, 4 grammes de sulfamides par jour. Le septième jour, guérison presque complète : il reste quelques rougeurs un peu infiltrées au front, au cou et aux tempes.

Ainsi, d'après notre expérience, le traitement sulfamidé, *per os* ou en pommade, apparaît aujourd'hui comme le traitement de choix des eczémas de type parakératosique, qu'ils soient secs ou suintants. Mais les résultats les meilleurs — surprenants même de rapidité — s'obtiennent lors des poussées aiguës ou subaiguës. Le suintement et les phénomènes fluxionnaires s'atténuent considérablement dès le second jour de la poussée et disparaissent très vite. Il ne semble pas que, sinon de façon constante, du moins en règle générale, la gué-

rison soit complète : il reste une plaque d'eczéma larvé dont le malade ne s'occupe même pas, mais qui laisse prévoir des rechutes ultérieures.

A cette conclusion clinique, convient-il d'ajouter une conclusion théorique ? La guérison par les sulfamides semble apporter un argument considérable en faveur de l'origine streptococcique de l'eczéma parakératosique, thèse soutenue, comme on le sait, à l'aide de nombreuses recherches, par des dermatologues bactériologistes, comme Sabouraud et comme Milian. C'est, en effet, comme antistreptococcique que les sulfamides ont montré d'abord leur excellence.

Mais il faut remarquer que le streptocoque n'est pas le seul microbe dont la cure interne de sulfamides débarrasse l'organisme. Cependant, tant que nous avons employé le médicament *per os*, nous avons eu tendance à considérer son activité comme un nouvel appui de la théorie streptococcique de l'eczéma. Depuis que nous manions quotidiennement la pommade et la pâte, nous ne saurions plus soutenir ce point de vue. Les sulfamides ainsi prescrites agissent, en effet, contre un très grand nombre d'agents infectieux. Fait digne de remarque même, si *per os* les sulfamides restent quasi impuissantes contre le staphylocoque, elles sont, en pommade, un antistaphylococcique tout à fait remarquable et qui semble supérieur à tous ceux que nous utilisions jusqu'à présent.

Il convient donc de réserver le problème étiologique et de s'en tenir à la conclusion pratique : mauvaises contre l'eczéma vésiculeux, les sulfamides sont excellentes contre l'eczéma parakératosique, en particulier contre ses poussées aiguës et ses formes intertrigino-pityriasiques.

LES HYPODERMITES STREPTOCOCCIQUES

PAR

le Dr R. DEGOS
Médecin des hôpitaux de Paris.

Les hypodermites et les dermo-hypodermites infectieuses constituent un chapitre de la dermatologie relativement récent. Les observations de M. Gougerot et de M. Milian ont fait ressortir la diversité de leurs formes cliniques et étiologiques, parmi lesquelles deux types émergent : les hypodermites à cocci pyogènes et les hypodermites tuberculeuses (1).

Nous avons observé, à la consultation de Lariboisière et à celle de Saint-Louis, plusieurs hypodermites streptococciques aiguës et subaiguës, et nous avons été frappés de leur fréquence et des erreurs de diagnostic auxquels elles donnent lieu. Une forme, en particulier, mérite d'être mieux connue : la *dermo-hypodermite nodulaire non suppurée à type d'érythème noueux*. Nous avons toujours été étonnés, en lisant les articles concernant l'érythème noueux (même dans les traités de dermatologie les plus récents, et dans les « questions d'internat »), de la notion de facilité, voire d'évidence, qui s'attachait au diagnostic différentiel de cette affection. On cite des dermatoses rares ou n'ayant qu'un rapport très lointain avec l'érythème noueux, et on ne mentionne même pas l'hypodermite nodulaire streptococcique. Cependant, c'est avec le diagnostic d'érythème noueux, posé par un ou plusieurs médecins, que la plupart des malades atteints de dermo-hypodermites streptococciques nodulaires sont venus nous consulter.

Les types cliniques de l'hypodermite streptococcique peuvent être schématisés comme suit, avec des formes de transition qui relient chacun d'entre eux :

les hypodermites nodulaires pures, siégeant strictement dans l'hypoderme ;
les dermo-hypodermites nodulaires ;
les dermo-hypodermites en plaques.

(1) Voir le travail d'ensemble de GOUGEROT : Des hypodermites et dermo-hypodermites en dermatologie (*Archives dermato-syphiligraphiques*, janvier-février 1939, n° 41, p. 21).

Hypodermites nodulaires pures (type gommes sous-cutanées).

Les lésions forment des tuméfactions sous-cutanées, dures, ovoïdes, de 20 à 50 millimètres de diamètre. On les palpe sous une *peau de teinte normale* et non œdémateuse. Elles sont plus ou moins mobiles sur les plans profonds ou semblent faire corps avec le muscle. Elles sont habituellement indolores spontanément, mais sensibles à la palpation.

Ces nodules sous-cutanés, au nombre de un, deux, ou plus, évoluent en deux à quatre semaines vers la *résorption spontanée.* Cette évolution rapide permet de les différencier facilement des tumeurs sous-cutanées et des sarcoïdes.

Ils peuvent passer à la *suppuration*, et simulent alors des gommes (syphilitiques, tuberculeuses, ou mycosiques). Ces hypodermites nodulaires suppurées « gommiformes » rejoignent par transitions insensibles les abcès sous-cutanés, aigus, subaigus, ou froids (abcès froids pyogènes, sur lesquels M. Gougerot a, depuis longtemps, attiré l'attention).

Les hypodermites streptococciques nodulaires pures, sans atteinte dermique, et non suppurées, semblent rares. La première observation rapportée par M. Milian (1) concernait un nourrisson : les deux tuméfactions sous-cutanées siégeant aux avant-bras étaient survenues à la suite d'un érysipèle, et se sont résorbées spontanément en quelques jours.

Dermo-hypodermites nodulaires (type érythème noueux).

Cette forme est la plus intéressante par les erreurs de diagnostic qu'elle suscite.

L'éruption a les caractères de l'érythème noueux. Ce sont des nodosités dermo-hypodermiques, du volume d'une noisette ou d'une noix, plus ou moins saillantes, rouges, roses ou rouge violacé. Leur consistance est variable, allant de l'empâtement œdémateux à la dureté d'une infiltration dense. Les limites ne sont pas toujours nettes, l'infiltration dure étant noyée dans un œdème un peu diffus. En profondeur, le derme et tout l'hypoderme sont atteints, le nodule semble même parfois adhérer aux plans aponévrotiques et musculaires.

Certains de ces nodules ont un aspect très inflammatoire : couleur rouge vif, chaleur locale élevée, douleur spontanée (élancements). Plus souvent, la lésion est peu inflammatoire : couleur rouge violacé, température locale sans changement, indolence mais sensibilité à la palpation. Les ganglions sont rarement atteints.

Les nouures, au nombre de quatre à dix, apparaissent successivement, souvent par poussées de plusieurs, et siègent habituellement aux jambes. Au bout de quatre à vingt jours, la nouure s'affaisse, ses limites deviennent imprécises, sa teinte passe au rose terne et au violet ; elle est enfin remplacée par une macule brune ou violacée qui peut persister des mois.

Au cours de cette évolution, l'épiderme se craquelle souvent, et une collerette squameuse à contours géographiques, semblable au clivage épidermique qui double les contours des épidermites microbiennes, se dessine à la périphérie de la lésion.

L'éruption s'accompagne parfois de signes généraux : température à 38°-39°, fatigue, pâleur. Mais, le plus souvent, l'évolution est apyrétique, l'état général n'est pas altéré, et le malade ne cesse pas ses occupations professionnelles.

La durée de l'éruption varie de trois à dix semaines, suivant le nombre des poussées. Le traitement antiseptique local (collargol) et général (rubiazol) diminue très notablement ces délais. Mais un des caractères évolutifs les plus remarquables est la fréquence des **récidives**. Dans presque tous les cas que nous avons observés, l'éruption s'est reproduite plusieurs fois, les récidives étant échelonnées sur des mois ou des années.

Parfois, au cours d'une poussée, un ou plusieurs éléments s'étalent, l'infiltration gagne en surface, et ainsi se constitue une *dermo-hypodermite en plaque.* Cette plaque d'hypodermite évolue pour son propre compte, et peut survivre à la poussée éruptive nodulaire : elle relie alors souvent deux poussées successives.

Beaucoup plus rarement, un nodule prend une teinte rouge sombre, son centre devient

(1) MILIAN, Infiltrats dermo-hypodermiques streptococciques (*Revue fr. de dermat. et de vénéréol.*, juillet-août 1931, p. 399, première obs.).

fluctuant, un abcès se constitue : le pus contient du streptocoque à l'état pur. L'intérêt de ces *formes suppurées* est d'éclairer l'étiologie et de réformer un diagnostic erroné.

Le *diagnostic différentiel avec l'érythème noueux* est souvent très délicat. Les caractères cliniques qui militent en faveur de l'hypodermite streptococcique sont :

L'aspect plus inflammatoire des lésions ;

La résorption du nodule éruptif suivant les modalités d'une inflammation banale ; le nodule ne passe pas par les teintes successives des ecchymoses, comme celui de l'érythème noueux ;

La préexistence ou la coexistence au cours d'une poussée d'une plaque de dermo-hypodermite (extension et diffusion d'un nodule), d'un placard d'érysipèle, d'une épidermite streptococcique ;

La suppuration d'un élément (caractère beaucoup plus rare) ;

L'influence rapide du traitement antiseptique (rubiazol *per os*, collargol local) ;

Les récidives de l'éruption nodulaire.

Aucun de ces caractères n'a de valeur absolue. Mais le dernier est de beaucoup le plus important, à moins d'admettre l'hypothèse exceptionnelle et contestable d'un érythème noueux récidivant. Cependant, même dans ce cas, le médecin pose le diagnostic d'érythème noueux, en considérant les poussées antérieures relatées par le malade comme des affections d'autre nature ou des erreurs de diagnostic.

Le caractère extensif, la transformation d'un nodule en placard diffus, ne permet pas d'éliminer l'érythème noueux, ou, pour parler d'une façon plus générale, une *dermo-hypodermite tuberculeuse*. MM. Gougerot et Desmonts (1) ont rapporté un cas de dermo-hypodermite nodulaire et en placard, qu'ils ont considéré comme de nature tuberculeuse de par les antécédents du malade et la reproduction expérimentale par l'injection de la tuberculine près de la lésion. Si l'aspect se rapprochait de celui des dermo-hypodermites streptococciques, l'évolution très prolongée était différente. Dans un groupe voisin se place, d'ailleurs, l'*érythème induré de Bazin* dont les lésions associent un infiltrat hypodermique diffus et nodulaire.

La suppuration n'est pas davantage un apanage exclusif des dermo-hypodermites à cocci pyogènes. La *gomme tuberculeuse* n'est-elle pas le type le plus évolué des hypodermites tuberculeuses ? Mais l'évolution lente et froide est toute différente. M. Gaté et ses collaborateurs ont rapporté une forme intermédiaire entre les nodules de l'érythème noueux et les gommes tuberculeuses vraies (2).

A l'inverse, les dermo-hypodermites à cocci pyogènes peuvent, dans quelques cas, prendre une allure subaiguë, traînante, avec ou sans suppuration. De tels faits montrent encore davantage combien les cocci pygoènes et le bacille tuberculeux peuvent produire des infiltrats dermo-hypodermiques cliniquement semblables.

Très différente semble être l'affection rarissime décrite par Weber-Christian sous le vocable de « *panniculite nodulaire non suppurée, fébrile, récidivante* ». De très nombreuses nodosités sous-cutanées, inflammatoires ou aphlegmasiques, évoluent par poussées parallèlement à des signes généraux intenses et aboutissent à une atrophie et sclérose sous-cutanée, à moins que la mort ne termine une phase fébrile d'allure septicémique.

Les examens de laboratoire apportent peu d'aide au praticien dans les formes non suppurées. La recherche du streptocoque dans les nodules est le plus souvent infructueuse. Les *intradermo-réactions au vaccin streptococcique* sont, par contre, fortement positives, alors que les intradermos à d'autres vaccins (staphylo...) et à la tuberculine au millième sont négatives ou atténuées. Les intradermo-réactions au vaccin streptococcique, effectuées au voisinage des nodules, sont beaucoup plus intenses, témoignant d'une *hyperallergie locale*.

Sans vouloir rapporter en détail toutes les observations de dermo-hypodermites nodulaires streptococciques que nous avons colla-

(1) GOUGEROT et DESMONTS, Hypodermite nodulaire et en plaque centrifuge subaiguë probablement tuberculeuse (*Soc. fr. de dermat. et de syph.*, 8 décembre 1938, p. 1796).

(2) GATÉ, GRAVIER, CHANAL et BERTRAND, Cellulites nodulaires tuberculeuses caséifiées à type érythème noueux. Syndrome fébrile avec arthralgies. Images radiographiques d'ostéite cystoïde (*La Presse médicale*, 26 mai 1932, n° 42, p. 785).

tionnées, nous résumons quelques-unes des plus typiques.

Mme B..., vingt-six ans, première poussée, en octobre 1939, de cinq éléments nodulaires érythémateux aux jambes, diagnostiquée érythème noueux à l'hôpital Cochin. D'octobre à juillet 1940, six poussées durant quatre à six semaines, toujours localisées aux jambes. Intradermo-réaction au streptocoque fortement positive au bras, très fortement positive et phlycténulaire aux jambes ; intradermo-réaction au staphylocoque négative ; intradermo-réaction à la tuberculine faiblement positive.

Mme L..., soixante ans, poussées réitérées depuis 1910 d'éléments nodulaires érythémato-cyanotiques sur les jambes et les bras, diagnostiquées successivement piqûres de moustiques, érythème noueux dans divers services hospitaliers. Poussée en septembre 1940, au cours de laquelle des éléments nodulaires se sont transformés en larges plaques d'hypodermite et en placard érysipélateux. Intradermo-réaction au streptocoque fortement positive, beaucoup plus intense au voisinage des lésions (réaction phlycténulaire) ; intradermo-réaction au staphylocoque négative ; intradermo-réaction à la tuberculine positive au bras, très atténuée, par contre, au voisinage du placard de dermo-hypodermite.

Mme D..., poussées depuis septembre 1938 de nodules rouge violacé sur les jambes. Après une de ces poussées, persistance d'un nodule sous-cutané, dur, avec adhérence à la peau qui est devenue de couleur normale. Poussée suivante ayant pour point de départ la reviviscence de ce nodule résiduel. Durée des poussées très écourtée par le rubiazol *per os* et le collargol local. Association d'un intertrigo rétro-auriculaire et d'une parakératose du cuir chevelu.

Mme J..., trente-neuf ans, éruption, en novembre 1938, de nodules érythémateux autour du genou gauche, ayant exactement l'aspect d'un érythème noueux. Apparition d'un élément plus diffus qui prend peu à peu l'aspect d'un placard de dermo-hypodermite infectieuse. Petits ganglions inguinaux sensibles. Température 38°,3, amaigrissement. Après un mois d'évolution extensive ou stationnaire, le traitement anti-infectieux (rubiazol *per os*, collargol local) détermine en quarante-huit heures une amélioration très nette des lésions qui disparaissent peu à peu.

M. Milian avait déjà noté, en 1931, dans un cas d'infiltrat dermo-hypodermique streptococcique de l'adulte (1), « l'aspect d'un érythème noueux géant, avec cette différence qu'il n'y a pas de saillie sous la peau et que la coloration des lésions est plus violette que rosée ». Les lésions s'étaient résorbées en trois semaines.

M. Gougerot a rapporté avec Vial (2), sous le titre d'hypodermite aiguë d'origine inconnue, l'observation d'une femme présentant une éruption de nouures violacées « évoquant l'aspect d'un érythème noueux » à la cuisse et au creux poplité, dont les unes se sont résorbées spontanément, et les autres ont évolué vers de larges placards dermo-hypodermiques. Intradermo-réactions au streptocoque +++ + ; intradermo-réactions au staphylocoque ++ ; intradermo-réaction à la tuberculine + ; intradermo-réaction à l'hémostyl —. La malade, soumise à la chimiothérapie antistreptococcique, a guéri en un mois. Ce cas semble bien, malgré les recherches bactériologiques négatives, entrer dans le groupe des dermo-hypodermites streptococciques.

Dermo-hypodermites en plaques.

Le placard de dermo-hypodermite infectieuse est beaucoup mieux connu des praticiens que la forme nodulaire et donne lieu à moins d'erreurs de diagnostic. C'est même l'erreur inverse qui est la plus fréquente : on étiquette lésion inflammatoire banale ce qui est une hypodermite diffuse tuberculeuse.

La lésion, souvent unique ou réduite à deux ou trois éléments, siège en un point quelconque du corps, mais, électivement encore, aux jambes. Elle forme un placard de plusieurs centimètres carrés, rouge ou violacé, légèrement saillant, à bords plus ou moins réguliers et habituellement curvilignes. La consistance est ferme, élastique ; le derme et l'hypoderme sont atteints en totalité, l'infiltration est profonde ; des petits noyaux sont souvent noyés dans l'infiltrat diffus et semblent correspondre à des lobules adipeux enflammés (Gougerot). La lésion est plus ou moins inflammatoire : température locale plus élevée, douleur à la palpation, œdème mou entourant le placard infiltré.

Le placard a une évolution extensive et peut atteindre de grandes dimensions. Il reste ensuite stationnaire pendant des semaines ou des mois. Cette forme a, beaucoup plus souvent que la forme nodulaire, une évolution subaiguë, torpide, se prolongeant pendant des mois. Un abcès peut se former au centre du placard et prend la même allure froide.

(1) MILIAN, Infiltrats dermo-hypodermiques streptococciques (*Revue fr. de dermat. et de vénéréol.*, juillet-août 1931, p. 399, deuxième obs.).

(2) GOUGEROT et VIAL, Hypodermite aiguë d'origine inconnue (*Soc. fr. de dermat. et de syph.*, 11 mars 1937 n° 3, p. 413).

L'épiderme est souvent atteint : desquamation furfuracée ou craquelée, érosions... Au placard diffus s'associent parfois des nodules à distance, évoluant par poussées (hypodermites nodulaires).

Suivant la profondeur de l'infiltrat, tous les intermédiaires existent entre ce placard de dermo-hypodermite et *l'érysipèle* (dermite streptococcique) d'une part, les *parakératoses infectieuses* (dermo-épidermites streptococciques) d'autre part.

Le diagnostic réside essentiellement à distinguer cette hypodermite streptococcique de *l'hypodermite tuberculeuse*, dont M. Gougerot a montré l'extrême variété clinique et évolutive. Le type classique du placard subaigu et nodulaire de l'érythème induré de Bazin rejoint, par des formes de transition insensibles, les hypodermites tuberculeuses nodulaires aiguës ou froides (sarcoïdes hypodermiques), et les hypodermites tuberculeuses diffuses aiguës ou froides.

La tuberculose peut, en particulier, réaliser des infiltrats hypodermiques ayant tous les caractères inflammatoires d'une infection aiguë. Le diagnostic posé est celui d'une inflammation banale. L'erreur est encore plus certaine lorsqu'une suppuration apparaît au centre de l'infiltrat : c'est l'aspect d'un abcès chaud à cocci pyogènes. Nous avons observé, pendant notre internat auprès de M. Milian, un de ces cas particulièrement déroutants, et l'examen bactériologique du pus retiré de l'abcès aigu contenait du bacille tuberculeux.

La *syphilis* détermine dans le derme et l'hypoderme des lésions qui vont de la gomme nodulaire sous-cutanée aux infiltrats gommeux en nappe. Ceux-ci constituent des placards plus ou moins bien limités, rouge violacé, empâtés dans la profondeur, qui se ramollissent et s'ulcèrent par place : les caractères de ces ulcérations gommeuses évoquent le plus souvent le diagnostic de syphilis. Mais il est des infiltrats syphilitiques qui ne passent pas au stade de ramollissement et d'ulcération, et qui peuvent, par leur allure inflammatoire, prêter à confusion. Si l'on n'a pas toujours présente à l'esprit la possibilité de ces hypodermites syphilitiques diffuses, on serait appelé à commettre des erreurs lourdes de conséquences.

Les *mycoses*, surtout les nocardoses du genre *actinomycoses*, donnent lieu à des infiltrats hypodermiques formés de nodules agglomérés, dont la localisation (cervico-faciale), l'évolution très lente, la suppuration et la fistulisation par foyers multiples font rechercher les grains jaunes et font pratiquer les examens microscopiques directs et les cultures appropriées.

M. Milian (1) a très récemment rapporté une observation d'hypodermite subaiguë de la jambe en « bracelet érythémato-cuivré », qu'il a rattachée à une angine mycosique coexistante, rapprochant ce cas d'une observation antérieurement publiée par lui d'œdème érysipéloïde dû à un ascomycète.

Nous ne discuterons pas le diagnostic des *hypodermites staphylococciques*, entérococciques. Les conditions d'apparition, les lésions associées et surtout les examens de laboratoire pourront seuls faire la différenciation. Ce diagnostic n'a pas d'intérêt pratique, le traitement et le pronostic étant identiques.

Quant aux *périphlébites* et aux *lymphangites*, il ne s'agit que de localisations particulières des mêmes infections, et on conçoit que toutes les transitions et les associations avec les différentes formes d'hypodermites soient possibles.

Les observations de dermo-hypodermites en plaques sont trop banales pour qu'il soit besoin de les relater. Nous n'en rapporterons qu'une seule à titre d'exemple :

Mme A..., apparition, le 1er janvier 1939, sur la jambe droite, de deux placards, l'un de 70 × 200 millimètres, l'autre presque nodulaire de 40 × 30 millimètres : placards rouge violacé, mal limités, infiltrant tout le derme et l'hypoderme, chauds, douloureux à la pression. Épiderme craquelé sur le grand placard, Pas d'adénopathie. Température 38°,5. Angine quinze jours auparavant. Guérison en dix jours (rubiazol *per os*, collargol local).

Nous avons voulu, par cette courte étude, attirer l'attention des praticiens sur un groupe de dermatoses qui nous ont paru fréquentes et entachées d'erreurs de diagnostic. Nous sommes restés sur un plan strictement clinique, les recherches de laboratoire, les examens bactériologiques et histologiques n'apportant que peu d'aide à ce diagnostic dans la pratique médicale courante.

(1) MILIAN et Mlle MONGHAL, Hypodermite subaiguë de la jambe avec angine mycosique (*Soc. fr. de dermat. et de syph.*, 8 février 1940, p. 57).

UNE CURE D'ULCÈRES DE JAMBE ET SES ENSEIGNEMENTS

RÉACTIONS BIOTROPIQUES DU TRAITEMENT

(Fièvre, hépatite, amaigrissement)

PAR

G. MILIAN

Le nommé C... F., âgé de trente-deux ans, entre à l'hôpital Saint-Louis (obs. 601) dans mon service, le 12 janvier 1920, pour des plaies de la jambe gauche datant de septembre 1919, c'est-à-dire d'environ quatre mois. Il s'agit de cinq ulcérations de la dimension moyenne d'une pièce de deux francs, arrondies, ou en virgules, siégeant aux faces antérieure et interne de la jambe, à bords assez nettement découpés et dont l'ensemble a une physionomie syphiloïde, bien que le groupe repose, comme chez les malades atteints d'ulcère dit variqueux, sur un fond cyanotique non infiltré.

C... a déjà eu en ce point des plaies pour lesquelles il a été hospitalisé à Saint-Louis en 1917 et desquelles il a parfaitement guéri sans traitement spécifique après deux ou trois mois de pansements propres.

Le malade dit qu'il eut un petit bouton à la verge en 1906, mais que, soigné à Ricord, ce petit bouton fut considéré comme sans importance et soigné seulement par des traitements locaux. Il en reste une cicatrice déprimée à la base du frein et des ganglions volumineux aux deux aines. Il n'a d'ailleurs jamais fait de traitement interne, n'a jamais présenté d'accidents. Son système nerveux, son cœur, ses poumons sont normaux. La séroréaction est négative.

Étant données la guérison antérieure à l'hôpital Saint-Louis, sans traitement spécifique, l'absence de signes nets de lésion syphilitique, ce malade est laissé en observation au lit avec des pansements propres.

La séroréaction de Wassermann, pratiquée à nouveau les 22 et 29 janvier ainsi que le 5 février, reste négative. Les plaies se cicatrisent lentement. Le 9 février, le malade, qui est impatient de rester inactif, sort de l'hôpital, conservant encore une ulcération de un franc à la jambe gauche.

Durant ce premier séjour, la température était normale, sauf une légère fièvre à 37°,5 avec quelques exacerbations à 38 degrés.

Deuxième séjour à l'hôpital. — Le 24 avril, soit quarante-trois jours après sa sortie de l'hôpital, C... revient avec des ulcères des deux jambes, polycycliques, taillés à pic sur placard cyanotique et très caractéristiques comme ulcères syphilitiques. Il existe, en outre, des veines thrombosées tout le long de la face interne de la jambe.

Aussi, bien que le malade présentât encore un Wassermann négatif, fut-il mis au traitement par les injections intraveineuses de 914.

Il est à noter que le cœur, le système nerveux, les poumons sont normaux. La tension artérielle est à 16-9 au Pachon.

Le traitement provoqua une série de réactions d'Herxheimer aux cinq premières injections intraveineuses : à la première de $0^{gr},20$, la température maxima fut de 39°,2 ; à la seconde de $0^{gr},30$, elle atteignit 40°,2 ; à la troisième de $0^{gr},30$, elle fut encore de 39°,1 ; à la quatrième de $0^{gr},30$, elle fut encore de 38°,7 ; à la cinquième de $0^{gr},30$, elle fut encore de 38°,3 ; enfin, à la sixième de $0^{gr},30$, elle fut de 37°,7 avec un Wassermann négatif, pour ne pas dépasser cette température, à la septième, de $0^{gr},45$ cette fois. La réaction de Wassermann était encore négative à la sixième injection. Le malade vit ses ulcérations guérir rapidement et, bien qu'elles fussent plus étendues qu'à son premier séjour, elles guérirent en totalité en moins de trente jours, alors qu'elles restaient en évolution après le premier séjour de même temps.

Ici, malgré le Wassermann négatif, la nature syphilitique des lésions ne peut être mise en doute, car, outre l'aspect clinique caractéristique des ulcères de jambes et leur guérison rapide par le traitement, double raison qui eût suffi il y a quinze ans, en l'absence des moyens sérologiques actuels, pour affirmer leur nature syphilitique, la réaction d'Herxheimer, avec la décroissance progressive de celle-ci par la répétition des doses, est un signe objectif qui a la valeur d'une réaction de Wassermann positive.

La présence des ganglions inguinaux bilatéraux accompagnant la cicatrice de la verge a également une valeur considérable pour le diagnostic rétrospectif de syphilis, ainsi que je l'ai déjà indiqué depuis longtemps (1).

Troisième séjour à l'hôpital. — A peine guéri, le malade avait donc quitté l'hôpital, le 29 mai. Il y revenait le 30 juin de la même année, soit trente et un jours après, avec une récidive *énorme* de ses deux ulcères de jambe et un ictère apparu depuis quatre ou cinq jours, exemple net d'hépatorécidive, comme en témoignait l'absence de tout autre symptôme d'intoxication arsenicale. La séroréaction était encore négative. Le foie était un peu augmenté de volume ; la rate était percutable sur deux travers de doigt ; les urines donnaient les réactions de Gmelin et de Hay. Les selles étaient grises. L'appétit et les fonctions stomacales normaux.

Le patient fut mis au traitement par les injections intraveineuses de 914 aux doses progressives de 30, 45, 60, 75, 90, 90, 90, qui purent être administrées sans encombre et sans la moindre réaction fébrile, ni sans le moindre symptôme réactionnel. L'ictère disparut en quelque douze ou quinze jours. En vingt-quatre jours, les ulcères de jambe furent totalement guéris. Et cette fois, comme le traitement avait été poussé plus loin, grâce à la bonne volonté du malade qui comprit la nécessité de faire un traitement plus complet, il n'y avait aucune récidive trois mois après

Cette observation est instructive à divers points de vue.

(1) MILIAN, La place du chancre *(Paris médical*, 25 février 1922, p. 159.*)*

D'abord la symptomatologie et la nature des ulcères de jambe présentés par cet homme.

Les ulcères de jambe. — Soigné une première fois, trois ans auparavant, à l'hôpital Saint-Louis et considéré comme atteint d'ulcères variqueux, il en guérit en *quatre mois* par des pansements locaux sans traitement général.

Venu dans notre service deux ans après, avec cinq plaies rondes de la dimension d'une pièce de deux francs ou en croissant, et bien que leur physionomie rappelle absolument la syphilis, nous le mettons au traitement purement local, pansements humides et divers avec le repos complet au lit. Il guérit à peu près complètement en un mois; mais, impatient de quitter l'hôpital, il sort avec une ulcération de la dimension d'un franc. Il avait eu, pendant son séjour, une fébricule allant de 37°,5 à 38°. Des plaies simples de cette dimension aurait guéri en quinze jours.

Quarante-trois jours après, rechute des ulcères, mais de dimension beaucoup plus grande et avec, à la périphérie, des thromboses veineuses des veines superficielles.

La rapidité de la récidive, l'extension des plaies triplées en quarante jours, le polycyclisme des lésions, et surtout, à notre avis, ces thromboses veineuses à distance, phlébites plastiques sans rougeur de la peau, la fébricule entre 37°,5 et 38°, sont autant de signes qui plaident en faveur de l'origine syphilitique de ces ulcères. Ces signes doivent être retenus et éviter le diagnostic si banalement exprimé et sans réflexion d'ulcère de jambe sans qualificatif, ou d'ulcère variqueux, ce qui n'est pas beaucoup plus compréhensif.

Les réactions thermiques, dont nous parlons plus loin et qui méritent un paragraphe à part, ont apporté également un argument capital en faveur de la syphilis du sujet, malgré l'absence d'antécédents autres qu'une écorchure à la verge, sans accidents consécutifs, mais ayant laissé une macule blanche et un engorgement ganglionnaire bilatéral important.

Une récidive plus importante encore *un mois après, ulcère énorme* cette fois, due à un traitement insuffisant comme doses (six injections à 0gr,30), et qu'annonçaient pour ainsi dire les réactions biotropiques fébriles de la cure au 914 (voy. plus loin).

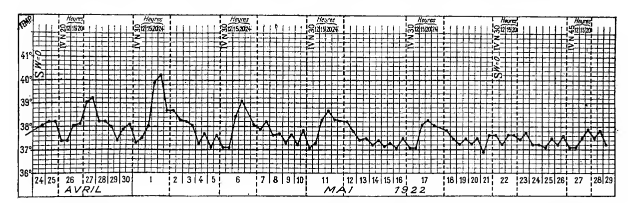
Cette fois, la cure de 914 fut poussée jusqu'à 90 répété trois fois et la guérison fut bonne, car, revu trois mois après, le malade n'avait aucune tendance à la récidive.

Avec le traitement purement local (pansements) la guérison *incomplète* fut obtenue en vingt-huit jours.

Avec le traitement à doses insuffisantes de 914, 0gr,30 chaque fois, la guérison totale des plaies *plus grandes* fut obtenue en un mois.

Avec les doses croissantes $\left(30 \text{ à } \frac{90}{3}\right)$, la guérison totale d'une plaie *énorme* fut obtenue en vingt-quatre jours et il n'y eut pas de rechutes comme après les cures précédentes.

Ces récidives croissantes en importance et subintrantes coïncidant avec des traitements nsuffisants sont là, comme ailleurs, un indice



Courbe I. — Réactions thermiques itératives à la même dose de 0,30 de 914 en injection intraveineuse, indiquant la résistance relative du tréponème à la médication, et non pas une intolérance du patient. La dernière élévation thermique fut minime, parallèlement à la guérison des ulcérations.

de la nature syphilitique des lésions. Cette reviviscence de la maladie en sommeil est inscrite d'une manière remarquable sur les courbes de température plus loin reproduites.

Les réactions thermiques et leurs enseignement. — 1° Dans une première cure, le patient reçut tous les cinq jours 0^{gr},30 de 914 intraveineux, sauf la première fois 0^{gr},20 et la dernière (7e, 0^{gr},45).

A chaque injection, particulièrement à la deuxième, réaction fébrile très vive, accompagnée de frissons, mal de tête, agitation, sueurs terminales, véritable *accès palustre* d'une durée de deux heures en moyenne.

Et la température qui, à la première dose de 0^{gr},30, s'éleva à 40°,2 tomba successivement à chacune des réactions suivantes à 39°,2, 38°,7, 38°,3, 37°,6, et la dernière à 0^{gr},45 à 37°,8.

La lutte entre le médicament et la maladie s'est terminée en faveur de celui-là, malgré la faible dose injectée chaque fois. Chez ce vieux syphilitique, l'injection réveilla les foyers latents divers qui se traduisirent par les réactions thermiques.

2° A un deuxième séjour, un mois plus tard, rechute avec ce traitement incomplet, véritablement réactivant, avec ulcère énorme et en plus hépatite.

La cure faite à dose croissante, 30, 45, 60, 75, 90, 90, 90, n'amena pour ainsi dire aucune réaction fébrile sauf 38°,2 à deux des trois intraveineuses à 90.

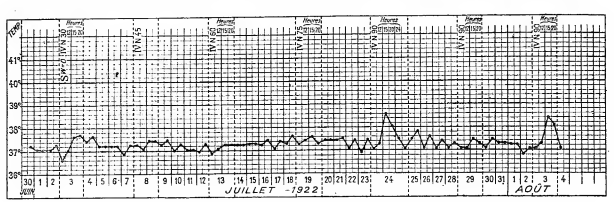
Quelle comparaison instructive que celle des deux courbes : la première à petites doses répétées qui amènent chaque fois une réaction thermique, pour laquelle les auteurs non prévenus parlent d'intolérance et d'intoxication, alors que la deuxième cure à dose triple n'ameuait aucune réaction.

On ne saurait trop insister sur ces courbes « parlantes » qui montrent la nocivité des petites doses et le pouvoir curateur des fortes doses.

3° Autre remarque intéressante : chez cet homme indubitablement syphilitique (antécédent du chaucre, ganglions inguinaux, aspect des ulcères, etc.), la **syphilis** est restée **latente** pendant onze ans. Le chancre a été la seule manifestation connue, et la réaction de Wassermann pratiquée à plusieurs reprises s'est montrée négative, même au cours du traitement arsenical.

Il faut dire cependant que les épreuves sérologiques n'ont pas été pratiquées suffisamment souvent (elles ne l'ont été que trois fois au cours de cette longue histoire), et les réactions pratiquées n'ont pas été suffisamment poussées, car seule la réaction de Wassermann a été pratiquée. Les services hospitaliers à l'époque n'étaient pas organisés, et toutes les épreuves plus sensibles n'ont été découvertes que depuis.

4° Cet homme, en même temps que la rechute de l'ulcère, gigantesque comparativement aux manifestations précédentes, a fait une **hépa-**



Courbe II. — Chez le même sujet, à l'occasion d'une récidive un mois après, courbe thermique sans réactions fébriles notables, malgré l'augmentation des doses jusqu'à 0,90 trois fois répétées, ce qui montre mieux encore que le sujet n'était pas un intolérant. Guérison définitive, cette fois, sans rechute des plaies.

tite avec ictère (gros foie et grosse rate), ulcère et hépatite étant survenus un mois après la cure de 914, dont la dose ne dépassa pas $0^{gr},30$ par injection.

La majeure partie des auteurs attribuent ces ictères à une intoxication hépatique, l'arsenic étant considéré par eux comme un poison du foie. « Les composés arsenicaux (arsénobenzol, novarsénobenzol et leurs dérivés) sont susceptibles, écrivait naguère encore un distingué médecin des hôpitaux de Paris, de donner par eux-mêmes des ictères toxiques. Leur usage doit donc être formellement proscrit, quand le foie est déjà touché par la syphilis (1). Nous ne les emploierons donc pas. »

Or, l'expérience nous a montré, dès l'avènement du 606, que ce médicament n'est pas spécialement toxique pour le foie et qu'il agit merveilleusement dans les manifestations de la syphilis hépatique, d'ailleurs si fréquente ; que l'arsenic et les arsénobenzènes ne sont pas en cause dans les accidents hépatiques, quand l'ictère ne s'accompagne pas d'autres signes d'intoxication arsenicale, etc.

Ici, l'apparition de l'ictère, *un mois après la dernière piqûre*, est un argument contraire à l'idée d'intoxication arsenicale. Les poisons ne mettent pas un mois de réflexion pour agir sur les organes. Au contraire, la syphilis réclame, la plupart du temps, une certaine période d'incubation pour faire un nouvel accident, à la façon des neurorécidives qui ont fait couler tant d'encre.

La survenue de l'ictère, quatre semaines après la fin de la cure arsénobenzolique, et surtout après une cure insuffisante, à doses insuffisantes, $0^{gr},30$ par piqûre provoquant chaque fois des réactions thermiques à réaction dégressive, est par elle seule caractéristique de réactions biotropiques qui appellent une manifestation syphilitique, *ici l'hépatite*, si le traitement est interrompu trop tôt.

Gros foie, grosse rate, fièvre nulle ou à 37°,7 et 38° : températures usuelles de la syphilis ; langue humide non saburrale, pas de troubles généraux, apparition rapide, réaction de Gmelin et, d'habitude, pas de réaction de Hay signent l'étiologie syphilitique.

C'est ce qui existait chez notre patient.

En même temps, la récidive énorme et typique de l'ulcère de jambe sous la forme polycyclique était la démonstration objective *extérieure* de ce qui se passait à l'intérieur.

Aussi n'avons-nous pas hésité un instant à reprendre la cure arsénobenzolique, cette fois *à dose suffisante* : 30, 45, 60, 75, 90, 90, 90.

L'ictère disparut en quelque douze ou quinze jours, parallèlement aux ulcères dont la guérison fut cette fois ferme grâce à la solidité de la cure.

5° *Dernière remarque :* l'**amaigrissement inter-thérapeutique** ; contrairement à ce qu'on observe d'habitude avec les traitements par le 914 qui amènent un certain embonpoint, C... F. a maigri d'une manière progressive dès que fut institué ce traitement qui s'adressait à une syphilis vierge de toute thérapeutique malgré son ancienneté : au premier traitement, il passa de 84 kilogrammes à $80^{kg},500$, soit une perte de $3^{kg},500$ en un mois ; pendant le mois de repos thérapeutique il perdit encore 2 kilogrammes puisqu'il pesait $78^{kg},500$ à son entrée à l'hôpital pour son ictère et ses ulcères syphilitiques récidivés. Malgré l'absence de toute réaction fébrile pendant son deuxième traitement de 30, 45, 60, 75, 90, 90, 90, il tomba encore de $78^{kg},500$ à $76^{kg},500$. Il perdit en tout, au cours de ce traitement, $7^{kg},500$; mais, à partir de la dose de 90, la perte de poids se stabilisa, et ultérieurement le patient regagna peu à peu son embonpoint antérieur.

Là encore le raisonnement simpliste que font les malades et quelquefois les médecins : « l'arsénobenzol ne me réussit pas, c'est pour moi un mauvais médicament, il me fait maigrir ». C'est en effet frappant, pour un malade, que de constater la perte de $7^{kg},500$ en trois mois et demi, au cours de cette thérapeutique. Son poids était fixe avant le traitement. Il se met à baisser d'une manière progressive au début de la cure et il continue régulièrement à descendre.

On voit assez souvent de ces *amaigrissements au cours des cures d'huile grise ou de bismuth*. Cela s'explique facilement : ces deux médicaments enlèvent l'appétit d'une manière plus ou moins totale. Le malade a mauvais goût dans la bouche. Il a l'estomac « embarbouillé ». Bref, il perd du poids d'une

(1) Il s'agissait, dans ce cas, d'un ictère syphilitique secondaire.

manière souvent importante, faute de s'alimenter.

Rien de semblable dans les traitements arsenicaux. L'appétit est augmenté, le malade mange davantage, il engraisse.

Pourquoi cette exception chez C... F. ?

L'explication paraît facile. Les doses faibles de la première cure ont éveillé chez cet homme des manifestations viscérales agissant sur la nutrition, comme elles ont éveillé les ulcères de jambe. Parmi ces manifestations, l'hépatite, qui sommeillait au cours de la première cure. a évolué silencieusement pendant la période de repos, pour se déclarer nettement à la fin de celle-ci.

L'amaigrissement continua encore quelque temps pendant la dernière cure arsénobenzolique et s'arrêta net quand on atteignit à la dose de 90, à partir de laquelle le patient regagna progressivement son poids primitif.

L'amaigrissement n'est pas rare, même à un degré important, au cours de la syphilis. J'ai décrit un syndrome, *asthénie, teint terreux, amaigrissement*, qu'on rencontre assez souvent au cours de la syphilis secondaire comme dans la syphilis ancienne, et qui est capable, si l'on n'y prend garde, de faire croire à quelque cancer viscéral caché. Il est vraisemblable que ce syndrome relève d'une hépatite latente dont le teint et l'amaigrissement relèvent sans doute, et l'asthénie de l'hypoglycémie qui relève de la lésion hépatique. L'observation d'aujourd'hui est favorable à cette hypothèse pathogénique. Quoi qu'il en soit, et quelque médicament antisyphilitique qu'on emploie, ce syndrome guérit avec rapidité quand le diagnostic étiologique est posé, comme notre malade d'aujourd'hui a guéri dès que la médication arsenicale a été administrée à dose convenable.

DERMATOLOGIE PRATIQUE

L'IMPORTANCE DU FACTEUR PARASITAIRE DANS L'ÉTIOLOGIE DES PRURIGOS

PAR

H. MASSOT
(Rennes).

Nous ne croyons pas que l'attention des médecins, non plus que celle des malades, soit suffisamment attirée sur le rôle considérable, prépondérant, que les parasites cutanés jouent dans la genèse des prurigos. Si les dermatologistes savent bien que, devant un prurigo, le premier réflexe qui doit jouer est le « réflexe parasitaire », beaucoup de praticiens ne sont pas assez convaincus de l'utilité de ce réflexe. Ils acceptent souvent sans contrôle rigoureux l'hypothèse, que suggère lui-même le malade, d'un trouble viscéral, digestif ou hépatique (hépatique surtout, car le foie est, si l'on peut dire, à la mode), sans exiger que ce trouble viscéral ait fait sa preuve par des signes et des symptômes précis. Or, les circonstances actuelles, le grand brassage des populations, tant civiles que militaires, a permis au parasitisme cutané de prendre une énorme importance. Comment s'en étonner, quand on songe que, même pendant les périodes paisibles de son histoire, en dépit des progrès de la civilisation et de l'hygiène, l'espèce humaine n'a jamais réussi à se débarrasser complètement de ces hôtes encombrants qui sont l'acare, la puce, la punaise et le pou ?

Une brève statistique, établie au cours de ces trois derniers mois, nous permet d'affirmer que les neuf dixièmes au moins des prurigos sont d'origine parasitaire actuellement. Le moment nous semble donc bien choisi pour retracer rapidement les principaux caractères de ces prurigos, en insistant sur les difficultés de diagnostic que nombre d'entre eux posent souvent.

Nous nous bornerons à l'étude des lésions produites par les parasites courants. Deux sont des acariens : le sarcopte de la gale et la

larve du rouget ou aoutat. Quatre sont des insectes : les poux (pédiculidés), la puce (pulicidés), la punaise (cimicidés), le moustique (culicidés).

Le *prurigo de la gale*, dans ses formes typiques, est d'identification aisée. Le diagnostic repose sur la topographie de l'éruption, sur la constatation du sillon scabieux qui est pathognomonique, enfin sur l'enquête étiologique dont l'importance est capitale, surtout dans les formes discrètes.

Les prurigos étendus s'observent surtout *en milieu hospitalier*. Ils prédominent toujours aux faces latérales des doigts, au bord cubital de la main, au pli de flexion du poignet, au coude, aux aisselles, surtout au bord antérieur (signe de l'emmanchure antérieure de Milian), à l'abdomen et aux flancs, dans la zone génitale, aux cuisses et aux jambes avec fréquemment deux maxima poplité et achilléen. Même dans les cas peu étendus, le dos est peu touché, voire absolument indemne.

C'est dans les formes étendues que le sillon s'identifie avec facilité à ses deux sièges d'élection qui sont la main et les organes génitaux. Alors que la papule de prurigo est un mode de réaction cutanée banal, ne préjugeant pas de la cause qui l'a déclenchée, le sillon creusé dans la couche superficielle de l'épiderme par l'acare femelle qui y progresse en y déposant ses œufs est un signe pathognomonique. Sa ligne brisée se reconnaît sans difficultés. Elle s'inscrit en pointillé sur la peau, du fait des excréments que l'acare y dépose au cours de sa progression et des poussières qui s'y déposent éventuellement. Il ne faut pas oublier que le sillon fait saillie sur la peau voisine ; c'est un signe palpable presque autant que visible, et la pulpe du doigt qui explore les zones d'élection le perçoit avant que l'œil l'ait identifié.

Quand il est net, il est facile de distinguer entre les deux extrémités celle qui est active ; elle est plus saillante, formant souvent une minime papule ; c'est là qu'on peut apercevoir à l'œil nu ou à la loupe, sous l'aspect d'un point blanc, l'acare femelle. Il n'est pas inutile de le prélever avec la pointe d'une fine aiguille en cathétérisant le sillon, de l'examiner au faible grossissement, à sec ou dans une goutte de glycérine, soit qu'on veuille convaincre un patient incrédule, soit qu'on ne veuille pas négliger le signe de certitude par excellence, la constatation de l'agent pathogène.

Aux organes génitaux, à la verge surtout, le sillon prend un aspect différent, c'est le sillon papuleux ; papule allongée, toujours très prurigineuse et, de ce fait, presque toujours excoriée, recouverte d'une croûte brune. Là, le sillon est unique ou représenté par de rares éléments.

Si le diagnostic ne peut guère être méconnu devant un tableau aussi évident, il n'en est plus ainsi dans la gale de ville qu'il est classique depuis longtemps d'opposer à la gale hospitalière.

Il faut bien se persuader que la *gale de ville* ressemble à tout et que l'éruption y est souvent discrète du fait des soins d'hygiène. Il est certain que la pullulation des acares est entravée par la propreté corporelle ou, du moins, que cette propreté rend les lésions cutanées difficiles à identifier. C'est ainsi que, chez les laveuses et dans les professions où les mains des travailleurs sont soumises à des lavages fréquents ou à des contacts antiseptiques, les lésions des mains sont rares.

C'est dans ces cas qu'il faut attacher la plus grande importance aux signes fonctionnels et surtout à l'enquête épidémiologique. Le prurit nocturne est, en effet, un bon signe de gale ; il est bien exact que tous les prurits quelle qu'en soit la cause, subissent une exacerbation au moment du coucher. Mais aucun ne présente au même degré que le prurit scabieux ce caractère de prédominance nocturne.

Quant à l'enquête familiale, elle est trop souvent négligée. C'est presque quotidiennement qu'il nous est donné d'observer en ce moment des malades porteurs d'un prurigo discret, traités vainement depuis des semaines par des régimes sévères et des traitements cholagogues, dont la femme, voire les enfants, se plaignent aussi d'un prurit nocturne. Un prurigo conjugal est 99 fois sur 100 acarien.

Il n'est pas besoin d'ajouter que le traitement du compagnon de lit s'impose au même titre que celui du malade qui consulte, même en l'absence de tout signe fonctionnel ou physique. On sait qu'en pratique hospitalière il est d'usage, en présence d'un cas de gale, de traiter toute la famille ; c'est une bonne précaution, puisque des membres de la famille,

en apparence sains, peuvent être en incubation ou porteurs de germes. En pratique de ville, nous n'agissons pas toujours ainsi, et, quand il n'y a pas eu de contact intime et nocturne entre le malade et ses proches, nous nous abstenons de les traiter ; cette façon de faire ne nous paraît pas présenter d'inconvénients dans les milieux où les règles d'hygiène sont observées et où la promiscuité n'est pas trop grande.

Le diagnostic de la gale une fois établi, le traitement convenable institué (et nous restons fidèles à la pommade au polysulfure de potassium de notre maître Milian, car elle nous donne des résultats plus constants que le benzoate de benzyle), les mesures de désinfection prises, un dernier problème doit être résolu, souvent malaisé : c'est celui de la guérison ; il est habituel, en effet, que le prurit subsiste un certain temps, mais il s'atténue progressivement pour disparaître en une semaine. Quand il persiste plus longtemps, il faut distinguer s'il est le fait d'une récidive ou s'il reconnaît une autre cause ; nous y reviendrons à propos des prurigos mixtes diathéso-parasitaires.

Le deuxième acarien, parasite usuel de l'homme, est le *rouget* ou *aoutat*. Sa larve sévit de juillet à septembre ; il nous a semblé qu'elle avait manifesté, cette année, une virulence particulière. Ici encore, il suffit le plus souvent d'y penser pour que le diagnostic s'impose. Deux éléments permettent d'établir l'infestation par le *Leptus automnalis* : le patient qui se gratte s'est toujours contaminé à la campagne, soit dans une prairie, soit dans un jardin potager, et le prurit survient souvent chez un citadin la nuit qui suit une journée de plein air. Au surplus, les lésions ont une topographie caractéristique. Elles siègent presque toujours aux points où les vêtements exercent une certaine striction : jarretelles, ceinture, emmanchures de veste. Ce sont de grosses papules péripilaires, dans lesquelles on peut apercevoir à la loupe, sous forme d'un point rouge vif, la larve logée dans l'entonnoir du follicule pileux.

Heureusement, la larve ne vit pas plus de quelques jours sur l'homme, et, s'il n'y a pas de nouvelle infestation, le prurit disparaît vite. On se protège efficacement contre ce parasite par le port de molletières, de jambières ou de liens serrant le pantalon à la cheville. La mesure est efficace, à condition de ne pas s'allonger ou s'asseoir dans l'herbe, ce qui offrirait aux larves d'autres portes d'entrée. Une fois le parasite installé, le meilleur produit parasiticide et antiprurigineux semble être la benzine ou l'essence d'auto, qu'avait préconisée le regretté Carle, de Lyon. Il est vrai qu'elle est à l'heure actuelle un produit de luxe.

Parmi les insectes, nous laisserons de côté les moustiques, pour ne retenir que les poux, la puce et la punaise.

Des trois espèces de poux qui parasitent l'homme, le *Phtirius inguinalis*, ou morpion, est rarement méconnu. Tout prurit pubien doit y faire penser. Sa constatation est facile.

Le *pou de tête* passe plus facilement inaperçu, car il peut s'observer dans n'importe quelle classe sociale. N'oublions pas qu'il n'y a pratiquement pas chez l'enfant, en dehors du strophulus et de l'eczéma, de prurit du cuir chevelu qui ne soit d'origine parasitaire, et que tous les impétigos du cuir chevelu sont, en fait, secondaires à la pédiculose. Rappelons-nous aussi que la pédiculose du cuir chevelu n'est pas rare chez l'adulte, même dans la classe aisée. Sabouraud soulignait, jadis, qu'on la rencontrait assez souvent chez des femmes âgées que la fatigue des ans empêchait de prendre des soins suffisants de leur chevelure. Il nous semble depuis quelque temps que les femmes plus jeunes n'en sont pas toujours exemptes ; la complexité de certaines coiffures rend, en effet, impraticables un peignage et un brossage quotidiens et soigneux. C'est sans doute la raison pour laquelle nous rencontrons assez souvent, à l'heure actuelle, des pédiculoses capillaires chez de coquettes jeunes femmes.

Il faudra systématiquement penser à la pédiculose du cuir chevelu devant toute dermatose de la nuque et de la région interscapulaire. Il n'est pas rare d'observer là un prurigo plus ou moins compliqué d'eczématisation ou d'infection pyococcique. De telles lésions doivent faire rechercher systématiquement le parasite lui-même ou la lente, spécialement dans la région temporo-occipitale, au-dessus et en arrière de la mastoïde. C'est là surtout qu'on a chance, dans les formes discrètes, de

découvrir quelques lentes, souvent en très petit nombre, mais dont une seule suffit à poser un diagnostic ferme ; à condition, bien entendu, qu'on ait éliminé l'erreur grossière qui consisterait à prendre pour une lente une banale pellicule. Il est inutile de rappeler que la lente contracte, avec le cheveu, des rapports intimes ; elle est comme un petit sac appendu au cheveu, faisant avec son axe un angle de 45 degrés, et glissant le long du cheveu comme une perle le long d'un fil.

Si le pou de tête est assez souvent méconnu, que dire de son congénère le *pou de corps* ! On considère qu'il ne s'observe que chez le vulgaire pouilleux, ce qui est loin d'être vrai, et, sans parler des armées en campagne où chacun sait qu'il foisonne dès que les mesures d'hygiène et les changements de linge ne sont pas régulièrement assurés, on peut observer une pédiculose de ville, comme il y a une gale de ville. Deux conditions la favorisent : l'absence de bains fréquents et le port de sous-vêtements de flanelle dont la désinfection par lessivage est, en général, insuffisante. Or, contrairement au pou de tête, à l'acare dans son sillon, qui s'offrent pour ainsi dire aux yeux de l'observateur, le pou de corps, tapi dans les coutures du linge et des vêtements, ne signale sa présence que par le prurit dont le malade se plaint et par un prurigo à topographie spéciale qu'il faut bien savoir reconnaître. Ce prurigo est à peu près l'inverse de celui de la gale. Il siège aux parties couvertes, est toujours plus marqué dans le dos qu'à la région antérieure du thorax, avec deux maxima : la région scapulaire et la région lombaire ; il s'observe aussi à l'aisselle, mais à la partie postérieure ; c'est le signe de l'emmanchure postérieure de Milian. Ajoutons que le prurit est diurne aussi bien que nocturne. On conçoit qu'il faille user d'un certain doigté pour faire admettre le diagnostic de phtiriase vestimentaire dans un milieu aisé.

Ce diagnostic ne se pose pas, d'ailleurs, très fréquemment. On verra au moins neuf cas de gale pour un cas de phtiriase. On consolera l'amour-propre du patient en lui montrant ce qu'un tel diagnostic a d'avantageux : quelques bains sulfureux joints à la désinfection des vêtements suffisent, en effet, à le débarrasser de ses parasites.

Des *punaises*, il n'y a pas grand'chose à dire. La lésion qu'elles provoquent n'est pas exactement un élément de prurigo. C'est une papule volumineuse dermique, d'un rouge sombre, qui siège essentiellement aux parties découvertes pendant le sommeil : visage, mains et avant-bras. Quand l'éruption survient inopinément, elle peut en imposer pour un érythème polymorphe à forme papuleuse ; mais les caractéristiques évolutives, le fait surtout que l'éruption survient souvent après une nuit passée dans une chambre nouvelle, doivent aiguiller dans la bonne direction.

Il est classique de dire que la *piqûre de puce* s'accompagne d'une réaction urticarienne qui cède rapidement et laisse derrière elle une lésion plus durable, constituée par un point central purpurique, entouré d'un halo érythémateux. Cette façon de voir ne nous semble pas tout à fait exacte. Elle ne tient pas suffisamment compte du terrain, et nous avons coutume de distinguer, à cet égard, deux types distincts :

1° Le patient qui est sensible aux piqûres de puces et qui présente des symptômes fonctionnels marqués : prurit violent souvent quasi intolérable. C'est volontiers un sujet blond, aux réactions vaso-motrices faciles, ayant tendance à la cyanose des extrémités, présentant en somme la constitution hypervagotonique. Chez lui, la piqûre de puce produit souvent une réaction urticarienne violente, éphémère, mais la tache purpurique secondaire fait habituellement défaut ;

2° Le sujet qui n'est pas sensible aux piqûres de puces. Chez lui, on n'observe pas de prurit, il ne fait pas de réaction urticarienne ou, du moins, celle-ci est estompée ; en revanche, la tache érythémato-purpurique est bien visible dans les heures qui suivent la piqûre et les points purpuriques restent nets pendant quelques jours. C'est dans de tels cas; surtout chez l'enfant, que le purpura peut être assez abondant pour simuler un purpura hématogène ; mais sa localisation aux régions couvertes, son maximum au thorax et surtout le fait qu'il s'agit presque toujours d'un enfant en état de misère physiologique permettent d'éviter cette erreur grossière.

Nous voyons ainsi que le terrain peut jouer un certain rôle, rôle qui apparaît plus évident encore dans ce qu'on peut appeler les prurigos diathéso-parasitaires dont nous dirons quelques

mots en terminant. Il ne faut pas confondre ces prurigos diathéso-parasitaires avec les prurigos chimio-parasitaires, c'est-à-dire avec les prurigos qu'on observe souvent après le traitement chimique d'une affection parasitaire. Au cours de la gale, il est fréquent d'observer une certaine irritation cutanée à type de prurigo ou d'eczéma qui est une véritable dermite artificielle chimique et cède en peu de temps à un traitement calmant.

Nous entendons par prurigos diathéso-parasitaires des prurigos qui succèdent à une infestation authentique et qui persistent une fois les parasites détruits, pour des raisons qui paraissent tenir à la constitution du sujet, ou, si l'on veut, à ses prédispositions morbides. Le fait mérite d'être souligné dans deux cas particuliers : celui de la gale et celui des puces.

Il n'est pas rare de voir un patient, atteint de gale, présenter un prurit persistant longtemps après qu'un traitement correct a été exécuté. Il faut, évidemment, éliminer d'abord la dermite chimique, ce qui est facile, car elle cède en quelques jours à un traitement sédatif ; mais, cette question réglée, il faut savoir pour quelle raison le sujet continue de se gratter et s'il est ou non guéri. C'est un fait que le diagnostic de guérison de la gale est souvent beaucoup plus difficile que le diagnostic de gale lui-même.

Tantôt, il s'agit simplement de nerveux à psychisme volontiers déprimé, sujets aux insomnies. C'est parmi ceux-là que se recrutent surtout les acarophobes, qui continuent à se gratter jour et nuit sans qu'on remarque d'autres lésions cutanées que quelques érosions traumatiques. De tels phobiques sont souvent difficiles à guérir, et il faudra, parfois, pour leur rendre le repos, consentir à un nouveau traitement antiparasitaire, bien que tout signe parasitaire fasse défaut.

D'autres fois, il s'agit de sujets dont le psychisme paraît normal, mais qui continuent pendant des semaines à se plaindre de prurit, tandis que de petites papules de prurigo continuent d'apparaître ici et là. Il faut s'efforcer de déceler chez eux une cause hépatique ou digestive, plus rarement sanguine, qui explique, en dehors de tout parasitisme, ce prurigo anormalement persistant. Chez eux, l'infestation parasitaire n'a fait que révéler ou que réveiller un prurigo diathésique latent.

Nous observons, par ailleurs, depuis longtemps, chez les enfants sujets au strophulus, des poussées incontestablement déclenchées par des piqûres de puces. On sait combien le prurigo strophulus est fréquent à l'heure actuelle entre la première et la cinquième année. Il s'observe surtout chez des enfants à hérédité arthritique, dont les parents ont eu fréquemment de l'asthme, de l'eczéma, de la goutte. Le petit malade présente souvent lui-même des troubles digestifs, des signes d'insuffisance hépatique, et il semble bien que la syphilis héréditaire intervienne assez souvent pour réaliser ce terrain spécial. Chez de tels enfants, la piqûre de puce, dûment identifiée par la constatation du parasite, donne lieu, aux points qui ont été piqués, à une réaction urticarienne vive ; mais, au lieu de se résorber en quelques heures, la papule s'infiltre et l'on voit apparaître en son centre la vésicule perlée qui caractérise la séro-papule du prurigo. Dans les heures qui suivent, apparaissent, en plus ou moins grand nombre, d'autres éléments de strophulus à distance des points de piqûre, et la poussée évolue comme une poussée banale en une dizaine de jours.

Cette réaction cutanée inhabituelle nous paraît surtout fréquente chez de petits transplantés. Nous l'avons souvent notée chez des enfants réfugiés du Nord et de l'Est, régions où les puces sont sans nul doute moins répandues que dans la région où nous observons.

Nous avons voulu montrer que le rôle des parasites cutanés était plus grand qu'on ne le pensait généralement, dans la genèse des dermatoses prurigineuses. Qu'on veuille bien y penser souvent ; parfois, sans doute, le soupçon ne sera pas justifié ; mais il vaut mieux, en l'occurrence, pécher par excès que par défaut.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Kystes hydatiques rénal et pararénal avec diabète.

M. R. CASTEX, AL. MAGGI et G. OROSCO (*La Prensa Medica Argentina*, 27e année, n° 6, p. 283, 7 février 1940) rapportent un cas d'échinococcose rénale qui fut révélée par une douleur rénale bilatérale avec hypertension et glycosurie à 27gr,50. L'examen des urines révéla une élimination de crochets de membranes et de vésicules hydatiques par l'uretère gauche. L'examen pyélographique découvrit un kyste ouvert dans le calice supérieur et un deuxième lkyste pararénal. Le Casoni était positif, il y avait une leucocytose à 10 000 avec éosinophilie modérée. L'examen des urines divisées a montré un déficit fonctionnel du rein atteint.

Il serait intéressant de savoir les modifications de la fonction rénale et du diabète postérieurement à l'intervention.

M. DÉROT.

Traitement de la sclérodermie par la parathyroïdectomie.

S. HERMETO JUNIOR (Tratamento da Esclerodermia pela Parathyroeïdectomia, *Rev. da Ass. Paulista de Medecina*, vol 15, n° 4, p. 281, octobre 1939) apporte une observation de sclérodermie généralisée survenue chez une fille de seize ans. Le M. B. était de + 15,9 p. 100; la phosphatémie, de 4mg,30 p. 100 ; la calcémie, de 10mg,38 p. 100 ; la phosphatose, de 3,2 unités Bodousky. L'enlèvement de deux parathyroïdes normales a donné une amélioration considérable, sinon une guérison. L'auteur conclut que la parathyroïdectomie fournit de bons résultats, non seulement dans les cas avec hypercalcémie, mais encore dans les cas où ne s'observe aucune modification importante du calcium sanguin.

M. DÉROT.

Accidents produits par les piqûres d'araignées.

J.-E. MACKINNON (Accidentes poco conocidos producedos por picaduras de Arañas. Arañismo cutaneo gangrenoso y hemolitico, *Arch. Urug. de Med. Cir. y Especial*, t. XXIII, n° 5, p. 575, novembre 1938) distingue deux ordres d'accidents :

a) Des accidents neurotoxiques produits par « l'araignée du lin » (*Latrodectus mactans*) et se traduisant par de vives douleurs partant du siège de la piqûre et irradiant vers la racine du membre, le rachis et le crâne. Ces douleurs très intenses disparaissent en vingt-quatre heures sans laisser de trace.

b) Des accidents cutanés gangréneux et hémolytiques caractérisés par l'apparition au siège de la piqûre d'une plaque ecchymotique couverte de phlyctènes, puis d'escarres, qui tombent en laissant une cicatrice.

Des accidents généraux : vomissements, hématuries, hémoglobinurie, albuminurie, cylindrurie et ictère hémolytique peuvent accompagner les accidents locaux. L'agent de cette intoxication serait *Lycosa Raptoria* (São Paulo, Brésil) ou *Laxosceles læta* (Chili).

M. DÉROT.

A propos d'un cas d'hyperazotémie par chloropénie.

J.-B. DE QUIROS, C.-A. CASULLO et H.-A. MINICONE (A proposito de un caso de hiperazohemia por hipoclorhemia o hiperazohemia cloropenica, *Semana Medica*, 47, n° 2403, p. 247, 1er février 1940) ont observé chez une jeune femme déshydratée par des vomissements une azotémie uréique de 2gr,38. Le point intéressant dans cette observation est que l'autopsie a pu être faite. Elle montrait une gastrite atrophique, des hémorragies de la cortico-surrénale avec atrophie médullaire, une cystite hémorragique et des reins intacts si l'on excepte une légère congestion.

L'auteur pense que l'azotémie constatée était due à la déchloruration et ne faisait pas intervenir le rein. Les vomissements lui semblent liés à une gastrite atonique chez une insuffisante surrénale. On peut se demander si le rôle de l'insuffisance surrénale n'a pas été capital dans le cas observé.

M. DÉROT.

Un cas de syphilis gastrique.

Le cas rapporté par BURLAMAQUI BENCHIMOL (Evoluçao curiosa de un caso de Sifilis gastrica, *Brasil-Cirurgico*, vol. II, n° 6, p. 519, juin 1940) se résume en ceci : Un sujet a une sténose gastrique que l'on croit cancéreuse. On fait une G. E. Le malade cesse de souffrir, engraisse et, sept ans durant, va bien. Ce délai écoulé, il souffre à nouveau. Le Bordet-Wassermann, qui était négatif sept ans plus tôt, est encore négatif, mais un essai de réactivation est couronné de succès. Un traitement bismuthique fait sur cette donnée amène la guérison. L'auteur conclut en insistant sur la difficulté du diagnostic, sur l'infidélité de la sérologie et sur la valeur du traitement d'épreuve, seul signe certain quand ne peut être faite la biopsie. Les douleurs devraient, dans le cas étudié, être considérées comme une manifestation évolutive.

M. DÉROT.

Prostatectomie hypogastrique (la vieille technique, la moins ancienne et la récente.

RICARDO LABARDINI et NAVA rappellent que, dans l'opération de Freyer, on ne pratique pas l'ablation de la prostate elle-même, mais seulement de l'adénome des glandes péri-urétrales (*Cirujia y Cirujanos*, juin, juillet 1939, p. 329-345). On connaît le rôle du sphincter externe dans la rétention de l'urine après prostatectomie.

Pour citer les inconvénients du Freyer, Thompson Walker et, plus tard, Lichbenberg ont pratiqué la suture du lobe.

Harris a même, pour éviter les ennuis de la fistule hypogastrique, a essayé d'obtenir la guérison par suture par première intention.

Labardini présente trois malades (dont un de soixante-dix-sept ans) qui n'ont pas eu de cystostomie durable.

Cette technique lui apparaît comme la meilleure dans ses suites : une seule précaution indispensable : pratiquer de fréquents lavages de la sonde urétrale qui ne doit surtout pas se boucher.

ET. BERNARD.

Les lésions intestinales dans les hernies étranglées.

Il est souvent bien difficile, en présence de gangrène d'un intestin hernié de prendre, une décision thérapeutique.

CH. FLAMAND et H. POHL (de Bruxelles) discutent ce traitement à la lumière de cinquante observations personnelles (*Le Scalpel*, 9 septembre 1939, p. 1172-1185). Ses conclusions sont sévères et assez sombres. En dehors des lésions manifestement bénignes, il faut considérer comme très dangereuses des anses simplement douteuses. Dans 2 cas sur 28 où les lésions paraissaient minimes, elles ont cependant continué à évoluer vers la nécrose après levée de l'étranglement. On connaît les expériences récentes de Fontaine et Kunlin à ce sujet : l'intestin supporte un étranglement même extrêmement serré, à condition que les vaisseaux mésentériques échappent à la compression. Au contraire, des accidents graves apparaissent très rapidement si l'on ajoute la striction du pédicule mésentérique.

Quel traitement choisir? La réintégration n'est permise que dans les cas de lésions indiscutablement bénignes. L'extériorisation a donné 8 décès sur 8 cas : elle ne donne qu'une fausse sécurité et présente, à côté du danger immédiat, le danger ultérieur d'une fistule du grêle de pronostic et de traitement très délicats. La résection apparaît donc comme nécessaire, malgré ses risques, mais à condition de la faire beaucoup plus large que ne l'indique la limite apparente de la zone malade.

ET. BERNARD.

Le myélogramme dans le typhus exanthématique.

Ayant eu à traiter à Addis-Abéba plusieurs cas de typhus, C. d'IGNAZIO et D. d'ARCANGELO (*Rassegna internazionale di clinica e terapia*, 31 octobre 1939) ont étudié comparativement chez 17 malades la formule sanguine et le myélogramme à diverses phases de la maladie. A la période d'état, à partir du second septénaire, existe une nette hyperplasie médullaire avec prédominance des métamyélocytiques et des myélocytes neutrophiles, ainsi qu'une légère érythroblastose ; dans quelques cas, cette hyperplasie réalise une véritable réaction leucémoïde. A la convalescence, cette irritation médullaire persiste un certain temps ; elle ne s'accompagne pas d'altérations de la série rouge. Ces modifications ne sont certes pas caractéristiques du dermotyphus ; elles acquièrent, néanmoins, une réelle valeur quand il s'agit de différencier le typhus d'un certain nombre d'affections, et, en particulier, des maladies du groupe typho-paratyphique, dans lesquelles existe, au contraire, une hypoplasie médullaire avec ralentissement de la fonction érythropoiétique. Ce fait serait particulièrement intéressant, étant donnée la difficulté du diagnostic à la phase de début entre typhoïde et typhus.

JEAN LEREBOULLET.

Résultats éloignés de la splénectomie pour purpura hémorragique.

On sait les heureux résultats de la splénectomie dans bien des cas de purpura. L'intérêt du travail de S.-L. VAUGHAN et de T. WRIGHT (*The Journ. of the Americ. Med. Assoc.*, 27 mai 1939) est qu'il s'agit de cas opérés depuis de nombreuses années. Le premier de ces cas a sans doute été un des premiers cas, sinon le premier depuis de nombreuses années. Le premier de ces cas a sans doute été un des premiers cas, sinon le premier cas, de splénectomie pour purpura pratiquée dans l'hémisphère occidental, Opéré en 1923 par un des auteurs, il a été suivi pendant quinze ans et demi. Cinq autres malades ont été suivis pendant plus de dix ans. Les meilleurs résultats ont été obtenus dans 4 cas dans lesquels le diagnostic était indiscutable tant du point de vue de l'histoire du malade que des résultats de l'examen clinique et des examens de laboratoire ; dans ces cas, la guérison fut complète et persistante. Dans un cas moins typique, le malade n'a guéri que longuement et incomplètement, et les plaquettes n'ont pas augmenté de façon caractéristique. Dans un autre cas, également peu typique, les résultats furent cependant excellents. Un autre point souligné par les auteurs est l'évolution du nombre des plaquettes ; comme dans les cas classiques, ils ont observé dans un cas une courbe typique avec élévation rapide dans les quarante-huit heures, maximum au bout de dix jours, puis chute à un taux légèrement inférieur à la normale, en même temps qu'on constatait une légère reprise des hémorragies. Mais cette courbe n'est pas la règle : tantôt l'augmentation initiale amène le taux des plaquettes à un chiffre normal où il reste sans fluctuations, tantôt l'augmentation initiale est extrêmement lente, tantôt le taux reste pendant des mois et des années inférieur à la normale sans que, d'ailleurs, les hémorragies reprennent.

JEAN LEREBOULLET.

Le Gérant : Dr ANDRÉ ROUX-DESSARPS. 5193-39. — Imprimé en France, à l'Imprimerie CRÉTÉ, CORBEIL.

L'ÉPILEPSIE GYRATOIRE

PAR

Raymond GARCIN et **Marcel KIPFER**
Professeur agrégé à la Faculté de médecine.
Ancien interne des Hôpitaux.

Les traités modernes en parlent à peine, les vieux auteurs la décrivent pourtant de façon précise, encore qu'elle reste trop souvent dans la pénombre de l'épilepsie procursive ou circumcursive avec lesquelles elle ne saurait être confondue. Elle n'est certes pas très fréquente, mais il n'est pas inutile d'en rappeler la séméiologie, car ces singuliers mouvements de rotation autour de l'axe, lorsqu'ils surviennent à l'état pur et isolés, peuvent parfois laisser planer un doute sur leur réelle organicité. Cette crise gyratoire peut en effet résumer toute la crise à la manière d'un équivalent moteur et, mises à part une certaine pâleur du visage, une obnubilation plus ou moins marquée, sa nature comitiale peut être méconnue par le médecin non averti qui l'observe ou l'entend relater par le malade ou son entourage. Ailleurs la crise gyratoire constitue l'aura motrice d'une crise épileptique typique jacksonienne ou généralisée. Dans ce cas, sa véritable nature ne trompe pas, mais là comme ici il importe d'en analyser les caractères, de faire préciser le sens de la rotation et surtout le sens de la déviation conjuguée de la tête et des yeux qui en est le *primum movens* dans la très grande majorité des cas, car cette déviation conjuguée latérale de la tête et des yeux possède une réelle valeur localisatrice *dans l'épilepsie,* en indiquant tout au moins l'hémisphère d'où part la décharge épileptogène.

Les traits cliniques de l'épilepsie gyratoire sont très particuliers. Le sujet debout est pris subitement d'une impulsion irrésistible qui dévie, habituellement, tout d'abord sa tête et ses yeux en rotation forcée vers une épaule ; puis le tronc est entraîné dans le sens de cette déviation tonique et le sujet continue la rotation ainsi amorcée en tournant sur lui-même autour de son axe vertical, décrivant ainsi un, deux, voire trois tours sur place.

Dans certains cas tout se borne à ce mouvement gyratoire. Il s'y associe une certaine pâleur ou une légère congestion de la face, l'obnubilation de la conscience étant plus ou moins marquée. Pas de chute, pas de miction involontaire. Ailleurs la gyration est précédée ou suivie de mauifestations convulsives jacksoniennes qui siègent ou vont siéger du côté vers lequel la tête et les yeux se tournent. Qu'il y ait ou non jacksonisme, l'épilepsie alors va se manifester dans sa forme généralisée et le sujet tombe sans connaissance en proie aux convulsions toniques et cloniques du haut mal.

Pour que l'épilepsie gyratoire puisse se manifester, deux conditions apparaissent d'emblée indispensables. Il faut que le sujet se trouve en station érigée lorsque la crise le frappe, et il faut encore que la chute ne se produise pas ou n'apparaisse que tardivement, conditions hors desquelles l'épilepsie gyratoire ne peut exister, ou du moins ne peut s'extérioriser dans son aspect si hautement caractéristique. C'est la conjonction nécessaire de ces deux conditions qui explique sans doute sa relative rareté. Mais que l'épilepsie gyratoire apparaisse comme une variété d'aura motrice du haut mal, ou comme un accident du petit mal moteur, son *primum movens* semble être constitué par la déviation conjuguée « forcée » de la tête et des yeux qui nous paraît être, à en juger du moins par les cas observés par nous, la forme la plus fragmentaire comme l'élément essentiel de la crise gyratoire. Et le même sujet qui fait debout une crise de rotation sur l'axe fera dans le décubitus une crise de rotation forcée de la tête et des yeux avec début d'enroulement du tronc, et la gyration s'arrêtera à ce stade, mis à part des cas plus rares comme celui du malade de Schuster et Mendel qui tournait plusieurs fois autour de lui même dans son lit, du malade cité par Mingazzini qui tournait par terre, des malades de Fœrster et Penfield qui tombaient hors du lit après déviation de la tête, des yeux et rotation du tronc.

Nous avons observé dans ces dernières années 4 cas d'épilepsie gyratoire dont nous rapporterons brièvement les observations. Nous les ferons suivre de quelques rappels sur l'historique de ces crises et de brèves considérations sur leur mécanisme physio-pathologique à la lumière des recherches expérimentales sur la rotation de la tête, des yeux et du tronc dans l'épilepsie.

Pour deux de nos malades, l'hémisphère initiateur de la crise épileptique gyratoire peut être déterminé avec certitude. L'un atteint d'un

gliome hémisphérique droit tournait en sens inverse des aiguilles d'une montre (gyration antihoraire) ; l'autre présente une blessure de guerre du cerveau gauche et tourne dans le sens des aiguilles de la montre (gyration horaire). Les deux autres observations, pour lesquelles nous ne possédons jusqu'ici aucune précision localisatrice, d'ordre ventriculo-graphique par exemple, tournent, l'un dans le sens horaire, l'autre dans le sens antihoraire, et les signes cliniques que nous avons pu saisir au décours de certaines crises, en dehors même de tout jacksonisme associé, donnent à penser que la règle : Lésion du cerveau droit = gyration antihoraire ; lésion du cerveau gauche = gyration horaire, peut être énoncée provisoirement, à en juger par ces cas. Dans 3 cas sur 4, la crise gyratoire a toujours été précédée d'une déviation conjuguée de la tête et des yeux dans le même sens, la rotation du corps ne faisant que continuer, et toujours dans le même sens, le mouvement de rotation de la tête.

I

Épilepsie gyratoire dans le sens antihoraire.

OBSERVATION I. — **Crises d'épilepsie généralisée à prédominance gauche, avec jacksonisme facial gauche et déviation conjuguée de la tête et des yeux vers la gauche (1932). Crises de déviation forcée de la tête et des yeux vers la gauche. Crises gyratoires antihoraires avec déviation de la tête et des yeux vers la gauche (1933).** Crises jacksoniennes faciales gauches, avec déviation conjuguée de la tête et des yeux vers la gauche (1935), alternant avec crises gyratoires antihoraires. Stase papillaire. Intervention. Tumeur de la partie supérieure de Fa et du pied des deux premières frontales (gliome hémorragique infiltrant presque tout l'hémisphère droit).

Mme S..., quarante-deux ans, vient nous consulter en octobre 1932, à la Salpêtrière, pour des crises d'épilepsie apparues en mai. La première, sans aura, avec chute brutale, perte de conscience et urination, s'accompagna de déviation conjuguée de la tête et des yeux vers la gauche, de convulsions généralisées mais prédominant à gauche, au niveau de l'hémi-face surtout. Par la suite, crises frustes, caractérisées par une *déviation forcée de la tête vers la gauche*, sans perte de conscience. En outre, debout elle présente des accès où elle *tourne en rond dans le sens antihoraire, deux ou trois fois autour de son axe vertical.* Examen neurologique, fond d'œil, radiographies du crâne normaux, liquide céphalo-rachidien normal, sauf une tension à 30 en position couchée. La malade est mise au gardénal. Revue en mai 1933, se plaint de la répétition des *crises gyratoires toujours identiques sans perte de connaissance* et sans chute. Rien de nouveau à l'examen neurologique, sauf un peaucier gauche déficient. L'examen oto-labyrinthique (31 mai) montre l'absence de nystagmus spontané, des réactions caloriques normales avec réaction subjective exagérée surtout à droite. Nouvelle ponction lombaire. Liquide normal. La malade fait des troubles psychiques, transitoires après la ponction lombaire, dont nous méconnaissons la valeur, son caractère ayant toujours été difficile.

En juin 1933, la malade fait des *crises de déviation de la tête et des yeux à gauche* sans perte de conscience. En novembre 1933, se plaint de *crises gyratoires avec déviation conjuguée de la tête et des yeux à gauche et rotation antihoraire autour de l'axe*. Examen neurologique : abolition du réflexe cutané abdominal gauche.

Revue en octobre 1934 : les papilles ont transitoirement un bord flou. En février 1935, les crises gyratoires antihoraires persistent. En mai 1935, apparition d'un signe de Babinski gauche et d'une parésie faciale discrète gauche. La malade fait des *crises jacksoniennes faciales gauches* avec secousses tonico-cloniques de la tête vers la gauche. L'une d'elles, que nous avons pu observer, est caractérisée par *une déviation conjuguée de la tête et des yeux vers la gauche* (avec secousses nystagmiformes horizontales battant vers la droite), suivie de *jacksonisme facial gauche*, en même temps que le membre supérieur gauche se contracture en flexion. Aucune secousse tonique des membres. Pas de perte de conscience. Légère obnubilation. En mai 1935, la stase papillaire apparaît. Le diagnostic de tumeur frontale droite posé, la malade est opérée le 4 juin 1935 par le professeur agrégé Petit-Dutaillis. Au niveau de la *partie supérieure de la frontale ascendante et du pied des deux premières frontales, tumeur étendue en plaque conduisant dans la profondeur à un vaste gliome hémorragique infiltrant la presque totalité de l'hémisphère* dont elle ne respecte que le quart postérieur. Mort subite deux heures après l'intervention.

Dans l'observation suivante de crises gyratoires typiques, également dans le sens antihoraire, nous n'avons pu établir nettement la précession d'une déviation conjuguée de la tête et des yeux, mais très suggestive d'une lésion du cerveau droit est la constatation épisodique de signes neurologiques du côté gauche.

OBS. II. — **Crises d'épilepsie généralisée se transformant en crises d'épilepsie gyratoire antihoraire. Signes neurologiques intermittents du côté gauche. Lésion hémisphérique droite probable.** — M. Lac..., seize ans, vient nous consulter en 1935, à la Salpêtrière, pour des crises comitiales apparues depuis l'âge de quatorze ans. Rien dans les antécédents. Crises comitiales généralisées typiques, sans aura. Examen neurologique négatif, sauf parfois, pendant les quatre ans où nous avons suivi le malade, quelques

secousses nystagmiques horizontales et verticales spontanées. Ponction lombaire normale, mais de tension forte (40 en position assise). Réactions sérologiques négatives. Fond d'œil normal. Radiographies du crâne normales. Examen oto-labyrinthique : les VIIIes paires sont normales. Le malade est mis au gardénal. En 1937, les crises augmentent de fréquence et, en outre, le malade, à la place des grands accès, fait *des crises de tournoiement avec gyration antihoraire sur place sans tomber*. Conscience obscurcie lors des crises. Vingt minutes après l'une de ces crises nous avons pu observer un signe de Babinski gauche transitoire et une légère anisocorie ($g > d$) ainsi que des secousses de nystagmus vertical spontané.

En décembre 1937, les réflexes tendineux sont plus vifs à gauche, avec un signe de Babinski gauche, que nous ne retrouvons plus lors des examens ultérieurs. Nouvel examen oto-labyrinthique en 1938 : labyrinthes normalement et également excitables.

Revu en 1939. Fond d'œil toujours normal. Malgré 0^gr,30 de gardénal, le malade fait encore des absences. Une ventriculographie devait être faite, lorsque la guerre survint.

II

Épilepsie gyratoire dans le sens horaire.

Dans les deux observations qui suivent, les crises gyratoires horaires s'accompagnent de déviation de la tête et des yeux vers la droite.

Obs. III. — **Blessure de guerre région fronto-pariétale supérieure gauche. Crise gyratoire horaire précédée de secousses jacksoniennes crurales droites et de déviation de la tête vers la droite.** — M. Bert.., soldat, a été blessé le 20 mai 1940, par éclats d'obus, dans la région pariétale gauche. Dès la blessure, monoplégie du membre supérieur droit, sans perte de conscience. On pratique aussitôt une esquillectomie et l'ablation d'un éclat superficiel à l'hôpital où il est dirigé. Mais, deux jours après, le membre inférieur et la face du côté droit se paralysent à leur tour. Evacué sur l'hôpital américain de Neuilly, le 27 mai, une radiographie montre la persistance d'un projectile profond (de face à un pouce de la ligne médiane, au tiers supérieur de l'hémisphère gauche) ; il est opéré le 29 par M. Thierry de Martel. Un mois après la blessure, régression de la paralysie du membre inférieur et de la face. Le malade est évacué sur la clinique des maladies du système nerveux (professeur Guillain) le 10 août. Le malade peut marcher. Légère spasmodicité du membre inférieur droit. Monoplégie marquée du membre supérieur droit. Pas de troubles sensitifs. Pas d'astéréognosie.

Le 10 juillet, étant au lit, le malade fait une crise de rotation forcée de la tête et des yeux, vers la droite, précédée de secousses cloniques des globes oculaires et de la cuisse droite. Pas de perte de connaissance.

Le 23 août, le malade était assis à côté de son lit, lorsque subitement apparaissent des *convulsions cloniques de la cuisse et du pied droits*, suivies de secousses convulsives, de flexion et d'extension du membre supérieur droit, en même temps qu'il éprouve une striction dans le flanc droit. Il se lève et, étant debout, il présente une *rotation forcée de la tête et des yeux vers la droite et se met à faire trois tours sur lui-même, décrivant autour de l'axe vertical un petit cercle de 50 centimètres de rayon dans le sens horaire*. Sa connaissance semble intacte. Il dit à ses voisins : « Il m'arrive un coup dur ». Il essaie de s'arrêter. Il ne le peut. Dans cette rotation irrésistible, les voisins notent l'extension et l'abduction du membre supérieur droit. Après trois tours, il tombe sur son lit. Perte de connaissance. Crise convulsive généralisée.

Le sujet est mis au gardénal, mais à dose insuffisante, puisqu'il a fait récemment une petite crise jacksonienne crurale droite. L'examen vestibulaire, pratiqué récemment (Dr Aubry), montre des labyrinthes d'excitabilité égale et normale.

Obs. IV. — **Crises d'épilepsie avec aura gyratoire dans le sens horaire et parfois jacksonisme facial droit. Déviation de la tête et des yeux vers la droite.** — Mlle Da..., vingt-trois ans, vient nous consulter en novembre 1936, pour des crises comitiales apparues à l'âge de neuf ans, se répétant au nombre de deux à trois par an, jusqu'à l'âge de vingt ans. Traumatisme obstétrical, accouchement laborieux, forceps. Une légère paralysie transitoire aurait été notée dans les premiers jours qui ont suivi sa naissance.

Depuis l'âge de vingt ans, les crises augmentent de fréquence. Elles débutent par une sensation de malaise général, puis une *rotation forcée de la tête et des yeux vers la droite* survient. La malade essaie, dit-elle, de lutter contre cette rotation, « en tournant avec son corps aussi vite qu'avec sa tête ». La malade *tourne sur place autour de son axe vertical dans le sens horaire plusieurs fois sur elle-même*. Cette gyration est interrompue par une *perte de connaissance* avec chute et crise convulsive généralisée.

Dans d'autres crises, elle ne peut parler quelques instants, et ses membres se raidissent, elle dit garder sa connaissance. Parfois l'*hémiface droite est animée de secousses*.

L'examen neurologique, poursuivi périodiquement depuis quatre ans, n'a jamais montré qu'un réflexe rotulien droit plus vif qu'à gauche et parfois quelques secousses de nystagmus horizontal et vertical spontané. Labyrinthes d'excitabilité égale et normale. Fonds d'yeux normaux. Radios du crâne : Légère décalcification pointe du rocher gauche. Légère hyperalbuminose (0^gr,40) du liquide céphalo-rachidien.

En 1938, *deux crises généralisées furent suivies de parésie transitoire du membre supérieur droit*. Revue récemment : L'aggravation des crises nous a conduits à proposer une ventriculographie qui doit être faite bientôt.

Ces crises singulières de rotation sur place, au cours de l'épilepsie, ont été mentionnées par

les cliniciens du siècle dernier, et nous savons même, par Bourneville et Bricon, que Thomas Eraste dès 1751 rapportait déjà l'histoire d'un adolescent qui, meurtri à la tempe à la suite d'une chute, faisait des accès d'épilepsie pendant lesquels il tournait rapidement sur lui-même trois ou quatre fois, puis se précipitait involontairement en avant si on ne l'en empêchait.

Delasiauve (1), en 1854, étudiant « lès accès intermédiaires », écrit : « Toute une moitié du corps est affectée chez certains malades ; d'autres sont soumis à un mouvement général de rotation, la convulsion peut imprimer à la tête une impulsion dans le même sens... » (p. 62), et il cite (p. 71) deux observations d'épileptique « pirouettant » plusieurs fois sur lui-même.

Vulpian (2), en 1866, dans ses « Leçons de physiologie du système nerveux », note que dans certains cas de névrose convulsive on constate parfois chez l'homme des phénomènes de rotation irrésistible plus ou moins impétueuse, qu'il attribue à des modifications passagères, lors de chaque accès, dans l'une des moitiés de l'isthme de l'encéphale. Il consacre une belle leçon à l'étude physiologique des mouvements de rotation, à laquelle nous nous rapporterons plus loin.

Th. Herpin (3), dans son ouvrage « Des accès incomplets d'épilepsie » (1867), écrit (p. 128) : « Certains phénomènes qui précèdent immédiatement la chute semblent au premier abord très singuliers; nous voulons parler des cas où le patient, avant de tomber, court ou saute en avant, ou recule de quelques pas, ou bien encore fait un ou plusieurs tours sur lui-même ; nous croyons ces actes purement instinctifs, car le sujet n'en a jamais la conscience et ces mouvements ne sont pas convulsifs car ils sont coordonnés. » Suit un essai pathogénique sur le mécanisme de ces mouvements destinés à maintenir l'équilibre. Lorsqu'une vive contraction comitiale entraîne le corps en avant, le patient court pour maintenir l'équilibre ; il marche en arrière dans le cas inverse ; « enfin la rotation du malade sur lui-même a un but identique dans les cas où la tête et le corps se tournent d'un côté. La lenteur ou la rapidité de la propagation de la contracture permettent ou non ces mouvements instinctifs.... Dans le plus grand nombre des cas, les actes d'inutile préservation que nous venons d'indiquer n'ont pas le temps de se produire ». Quoi qu'il en soit de l'interprétation, nous avons tenu à souligner ce passage, car on y voit notés le caractère de rotation autour de l'axe, la déviation de la tête et le caractère tonique des phénomènes de début de ce type d'épilepsie.

A. Voisin (4), dans ses « Leçons cliniques » de 1883, écrit : « Certaines de ces auras dites motrices sont caractérisées par une impulsion irrésistible qui précipite l'épileptique en avant ou en arrière et lui imprime un mouvement gyratoire.... L'aura peut présenter la forme gyratoire, soit qu'elle précède une attaque, soit qu'elle soit le début d'un vertige. » Il s'agit ici, d'ailleurs, de mouvement gyratoire au cours d'accès procursifs, d'accès circumcursifs.

Dans son article consacré à l' « Epilepsie » du *Dictionnaire encyclopédique des Sciences médicales* (1887), Burlureaux (5) écrit (p. 127) : « C'est encore à l'aura motrice que l'on peut rapporter... et les impulsions irrésistibles qui font aller le malade en avant ou en arrière, en lui imprimant un mouvement gyratoire. Il tourne alors sur lui-même une ou deux fois comme les moutons atteints de tournis. »

En 1887-1888, Bourneville et Bricon (6) consacrent une série d'études à l'épilepsie procursive dans les *Archives de neurologie*, qui allaient devenir classiques. Nous retrouvons à la lecture de ces pages la mention que certains malades atteints d'épilepsie procursive faisaient également des crises d'épilepsie rotatoire.

Charcot (7) cite l'observation d'un épileptique dont l'aura consistait en une rotation de trois à quatre tours sur lui-même.

Grasset (8), dans son *Traité pratique des maladies du système nerveux* (édition 1894, tome I, p. 314), rapporte les recherches de Vulpian et Prévost : « Chez l'homme, on rencontre, dans certains cas mal étudiés encore, dans certaines névroses convulsives, une tendance véritable à la rotation complète. Il y avait autrefois à l'hôpital Saint-Eloi un enfant qui avait des attaques épileptiformes et qui à certains moments présentait de véritables mouvements de rotation. Ces cas sont rares et, nous le répétons, mal étudiés. Mais la déviation conjuguée de la tête et des yeux serait déjà l'analogue de ces mouvements. »

Mingazzini (9) la même année, en 1894, consacre une étude aux phénomènes circumcursifs et rotatoires de l'épilepsie. Il souligne que les crises de rotation autour de l'axe chez les épileptiques sont le plus souvent négligées par les auteurs, rappelle la mention que Gowers en a faite ainsi que Charcot dans l'étude clinique des auras de l'accès épileptique. Il rapporte neuf observations d'épilepsie rotatoire et distingue les cas d'aura rotatoire dans l'épilepsie des cas où tout l'accès semble constitué exclusivement par un ou plusieurs mouvements rotatoires : l'accès ressemble alors à un accès de petit mal accompagné dans son décours d'une brève rotation.

Au point de vue séméiologique, Mingazzini déduit de l'étude de deux cas présentant des phénomènes visuels avant la gyration que le côté vers lequel se dirige l'épileptique est le côté sain et que le départ a lieu du côté malade. Il note toutefois qu'un autre de ses malades faisait un ou deux mouvements rotatoires de droite à gauche ou vice versa. Nous y reviendrons plus loin, comme sur ce détail intéressant qu'un autre de ses malades tournait par terre et parfois sur ses pieds. Au point de vue pathogénique, Mingazziui, se basant sur les expériences de Pourfour du Petit, Magendie, Luciani, admet dans l'aura rotatoire un trouble circulatoire ischémique dans les rameaux de l'artère cérébelleuse irriguant les pédoncules cérébelleux d'où le spasme diffuserait en cas d'épilepsie ; tout se bornant à ce trouble ischémique dans la crise rotatoire simple.

Schuster et Mendel (10), en 1899, consacrent un article à l' « Epilepsia Cursoria » et rapportent trois observations d'épilepsie rotatoire.

La première a trait à une jeune fille qui, à côté d'accès épileptiques typiques, présentait d'autres crises au cours desquelles, et c'est là le fait le plus saillant, la malade tournait autour d'elle-même plusieurs fois dans son lit, sans que la conscience soit complètement éteinte. La malade fut trouvée un jour, dans son lit, étendue sur le ventre, la tête fortement enfoncée dans l'oreiller. Elle était morte.

La deuxième observation concerne une femme de trente-cinq ans qui, à l'âge de trois ans, fit une chute grave, avec perte de connaissance. A l'âge de neuf ans, elle présenta des pertes de connaissance saus convulsions. A l'âge de vingt-neuf ans, elle fit presque quotidiennement des crises caractérisées par une perte de connaissance au cours de laquelle elle se levait, criait et tournait plusieurs fois sur elle-même, du côté gauche. Pas de convulsions, pas de perte des urines.

Au moment de l'observatiou, la malade faisait deux à huit crises par jour, tantôt sous les traits d'uue épilepsie typique, tantôt de la façon suivante : la malade pousse un cri, se tourne du côté gauche en cercle, les bras étendus de façon tonique, le visage angoissé. La crise s'accompagnait d'obscurcissement de la couscience. Avec le bromure à hautes doses, les crises s'espacèrent.

La troisième observation est celle d'un homme de vingt-cinq ans, qui, dès l'âge de treize ans, fit des crises, avec perte de connaissance. Au cours de ces crises, le malade faisait un tour complet sur lui-même, ensuite quelques pas en avant, enfin tombait et faisait des convulsions cloniques et toniques.

Analysant les mécanismes invoqués à l'origine de ces crises d'épilepsie rotatoire, Schuster et Mendel rappellent le rôle qu'on a fait jouer au cervelet, au corps strié (Magendie), au noyau caudé (Carville et Duret), à certaines parties du corps strié (Nothnagel), ou aux pédoncules cérébraux (Bourneville et Bricon).

Si l'épilepsie rotatoire a conquis depuis droit de cité, sa place reste encore modeste — réduite souvent à une simple mention — dans beaucoup d'ouvrages modernes. Les observations en sont rarement rapportées. Henri Roger et J. Reboul-Lachaux en rapportent cependant, en 1927, une observation typique : crises de déviation conjuguée de la tête et des yeux vers la gauche, renversement du tronc en arrière et à gauche, rotation deux ou trois fois autour de l'axe en sens antihoraire, puis affaissement ou simple obnubilation. Le malade ayant été atteint antérieurement d'otorrhée, la constatation d'une hypo-excitabilité vestibulaire droite fait discuter, par les auteurs, l'atteinte des voies cérébello-labyrinthiques dans de pareilles crises gyratoires.

Dans un mémoire de Van Bogaert (12), consacré aux mouvements forcés complexes, nous retrouvons deux observations d'épilepsie s'accompagnant de rotatiou autour de l'axe. Van Bogaert rapporte l'histoire d'un sujet atteint d'un abcès sous-dural en plaque dans la région pariéto-angulaire gauche, atteint de crises jacksoniennes gauches avec hémiplégie gauche au cours desquelles les yeux se révulsent vers la gauche ; puis la tête se tourne vers la gauche et le corps tout entier tourne vers la gauche autour de son axe ; puis le spasme se

relâche, les yeux restent déviés pendant une demi-heure, mais pas toujours dans la même direction. Ils sont tournés tantôt à droite, tantôt à gauche. Ces accès épileptiques avec torsion autour de l'axe peuvent se produire certains jours du côté droit en l'absence de clonisme prémonitoire.

L'auteur ajoute que la déviation conjuguée de la tête et des yeux et l'enroulement peuvent se dissocier. La déviation oculaire pourrait se faire tantôt à droite, tantôt à gauche (obs. I).

Chez un autre de ses malades atteint de ramollissement cortical de la face supérieure de l'hémisphère cérebelleux gauche conditionnant un syndrome cérébelleux, des crises d'épilepsie s'accompagnant de torsion axiale avec enroulement en spirale vers la droite (obs. XI).

Urechia (13) rapporte en 1937 un cas d'épilepsie rotatoire ou torsionnante chez un enfant atteint d'hémiplégie gauche avec jacksonisme gauche, qui fait lors des crises rotatoires un mouvement de torsion du tronc avec rotation vers la gauche. L'existence de troubles labyrinthiques gauches fait que l'auteur se demande si les troubles végétatifs et les spasmes vasculaires, ou la congestion précédant l'attaque d'épilepsie, n'excitent pas le labyrinthe en donnant lieu aux symptômes de torsion et rotation. Urechia souligne également, à côté de l'intervention labyrinthique possible, celle du lobe frontal lésé, et rappelle les données de physiologie expérimentale moderne sur la terminaison préfrontale des voies vestibulaires.

La pathogénie des mouvements de propulsion, de rétropulsion, des accès rotatoires et circumcursifs au cours de l'épilepsie a été tout d'abord dominée par les analogies évidentes que présentent ces impulsions irrésistibles avec les « mouvements forcés », bien connus des physiologistes, qui suivent la destruction de certaines parties du système nerveux. Ne voit-on pas en effet, après ces lésions, des phénomènes toniques d'incurvation de la tête et du tronc, des mouvements de manège ou des mouvements de roulement autour de l'axe du corps. D'autre part, on sait depuis Vulpian et Prévost que certaines lésions hémisphériques provoquent une déviation conjuguée de la tête et des yeux, phénomène dont l'analyse a été approfondie sur le plan clinique comme sur le terrain expérimental. La déviation conjuguée de la tête et des yeux précède très souvent, dans l'épilepsie, la crise gyratoire dont elle n'est habituellement que le fragment moteur initial. Nous avons pu établir, dans 3 cas sur 4, que la rotation autour de l'axe et la gyration se font dans le sens amorcé par la déviation conjuguée. Mais cette précession ne semble pas obligatoire. A la lecture des vieux auteurs, nous avons été frappés en effet de l'absence fréquente, dans l'épilepsie gyratoire, de mention concernant la déviation de la tête, et ceci prend de la valeur lorsqu'on sait le soin et la précision que mettaient les cliniciens du siècle dernier à consigner le moindre symptôme. Le problème est d'importance en ce qui concerne la valeur localisatrice du sens de la gyration autour de l'axe.

Accompagnée, de façon constante, d'une déviation de la tête et des yeux toujours dans le même sens, la crise gyratoire horaire témoignerait d'une lésion irritative du cerveau gauche, la crise gyratoire dans le sens antihoraire témoignant d'une excitation partie du cerveau droit. C'est du moins ce qui ressort de nos constatations. et d'ailleurs cette règle est conforme à ce que nous savons de la déviation conjuguée de la tête et des yeux, qui se fait du côté opposé à l'hémisphère excité, et nulle part l'irritation n'est plus évidente que dans le domaine de l'épilepsie.

En l'absence de cette déviation conjuguée initiale dûment constatée, ou en dehors de la régulière association de cette déviation, toujours dans le même sens qu'elle, la crise gyratoire perd, peut-être, sa valeur localisatrice.

Le même malade peut, en effet, faire, selon les accès, la rotation dans des sens différents, comme dans le cas de Bourneville et Bricon, comme dans le cas de Mingazzini. Le malade de Van Bogaert, qui avait un abcès sous-dural gauche, mérite une place à part. Il faisait des crises de torsion le plus souvent à gauche, parfois à droite. Les yeux restaient déviés pendant une demi-heure, et pas toujours dans la même direction. Ils sont tournés tantôt à droite, tantôt à gauche. Ce cas complexe méritait, de par ses particularités multiples, d'être mentionné.

Ces réserves faites, la succession des acci-

dents, dans trois cas par nous observés, comme dans le cas de Roger, de Penfield et Gage que nous citons plus loin, montre que le *primum movens* qui décidera du sens de la gyration est la déviation conjuguée latérale de la tête et des yeux.

Nous rappellerons successivement les notions actuellement établies concernant la déviation de la tête et des yeux et soulignerons les inconnues qui persistent dans le mécanisme intime de l'accès de rotation.

Il est à peine besoin de rappeler que c'est Vulpian (1866) et Prévost, dans sa thèse de 1868, qui donnèrent la description la plus précise de la déviation de la tête et des yeux, en établissant qu'elle n'est en rapport avec la lésion d'aucun point spécial du cerveau et en formulant la loi classique et bien connue: Dans les lésions des hémisphères, le sens de la déviation indique le côté de la lésion et le malade regarde l'hémisphère atteint. Landouzy et Grasset établissent une distinction capitale selon que la lésion hémisphérique est *irritative ou paralytique* : « Dans les lésions d'un hémisphère, quand il y a déviation conjuguée, le malade regarde ses membres convulsés, s'il y a excitation, et regarde sa lésion, s'il y a paralysie » (Grasset) (8). Le principe doit être renversé pour ce qui est des lésions du mésocéphale.

Rolland, Picot (cités par Grasset, p. 318), insistent sur l'existence transitoire d'une déviation conjuguée de la tête et des yeux au cours des accès d'épilepsie partielle et, dans ces cas, la déviation se produit du côté des membres convulsés. La durée des symptômes ne dépasse pas celle de l'accès.

La topographie des zones corticales dont l'excitation engendre la déviation conjuguée de la tête et des yeux a été précisée chez l'animal par les physiologistes, et plus récemment chez l'homme, par Fœrster (17, 18). Les recherches expérimentales de Horsley et Schafer, Beevor et Horsley, et de Ferrier (15), tout particulièrement, avaient précisé que la déviation conjuguée de la tête et des yeux pouvait être obtenue par excitation de la région préfrontale, de la région pariétale inférieure, au niveau du pli courbe; enfin dans la zone temporale à la partie supérieure de T_1. Et Horsley [cité par Davison et Goodhart (16)] diagnostiqua, même chez l'homme, une lésion du lobe frontal du fait de l'association d'une déviation conjuguée de la tête et des yeux à une crise jacksonienne. Mills (cité par les mêmes auteurs), au cours d'une opération cérébrale pour tumeur, en excitant la partie postérieure de la deuxième frontale, produisit une déviation conjuguée de la tête et des yeux du côté opposé.

Les recherches de Fœrster (17, 18) chez l'homme ont apporté des documents de grande valeur sur les aires corticales dont l'excitation provoque la déviation conjuguée de la tête et des yeux du côté opposé et une rotation ou torsion du tronc du côté opposé.

Explorant électriquement le cortex cérébral chez l'homme sous anesthésie locale au cours d'interventions neuro-chirurgicales contre des épilepsies par lésion cérébrale en foyer — et cela dans le but de reproduire le type même des accidents épileptiques dont souffrait le malade, afin de pouvoir ainsi exciser à coup sûr le foyer épileptogène — Fœrster a établi les données essentielles suivantes :

L'excitation du champ frontal 6 *a* β (Frontale Adversivefeld) qui occupe la base de F_1 et F_2 produit une déviation conjuguée des yeux, de la tête et une torsion du côté opposé, suivie de mouvements cloniques et toniques du bras et de la jambe contralatéraux. Et cela sans aura sensitive ou optique.

Une excitation du champ pariétal 5 *b* qui occupe la partie postérieure de P_1 (Parietale Adversivefeld) produit la déviation des yeux, de la tête et du corps du côté opposé, suivie de mouvements des membres contralatéraux.

La même déviation peut être obtenue par excitation de la partie postérieure de T_1 (aire 22).

Comme Fœrster l'a montré, une stimulation du champ pariétal 5 *b* peut être suivie d'une aura sensitive par atteinte du champ pariétal sensitif 5 *a*, de même qu'une aura auditive peut apparaître par excitation temporale dans l'aire 22. Comme Penfield et Gage (19) l'écrivent justement, une rotation sans aura indique donc une localisation dans la partie de l'hémisphère opposé, située en avant de la circonvolution préfrontale, et une rotation avec aura indique une localisation, soit en arrière du sulcus central ou au-dessous de la scissure de Sylvius.

Retenons de ces données sur les « Adversive

Anfälle » de Fœrster non seulement la déviation conjuguée, mais aussi le mouvement de rotation du tronc, très proche du mouvement gyratoire autour de l'axe, que nous venons d'étudier. Chez l'épileptique, cette rotation autour de l'axe peut s'extérioriser seulement dans le décubitus comme dans les observations 5 et 8 de Fœrster, ou constituer une épilepsie gyratoire typique comme dans l'observation de Penfield et Gage.

Dans l'observation V de Fœrster et Penfield (18), le malade faisait une crise épileptique avec déviation conjuguée de la tête et des yeux du côté droit qui aboutissait à la chute hors du lit. Il existait une lésion du cerveau gauche occupant presque toute la substance hémisphérique.

Dans l'observation VIII des mêmes auteurs, il s'agissait de crise épileptique avec déviation de la tête et des yeux à gauche, avec forte déviation du tronc à gauche, au point que là encore le malade tombait hors de son lit. Lorsque l'accès survenait debout, le malade était entraîné en arrière et à gauche, puis il tombait. La lésion intéressait largement le Frontale Adversivefeld droit.

Dans l'observation de Penfield et Gage, il s'agissait d'une jeune fille de vingt-deux ans qui présentait des crises épileptiques post-traumatiques (à l'âge de seize ans, elle avait subi un trauma cranien avec fracture et dépression de l'os frontal gauche qui l'avait laissée inconsciente de façon prolongée). Les crises, sans aura, étaient caractérisées par la déviation de la tête et des yeux vers la droite. Le corps tournait alors vers la droite. Lorsque la crise surprenait la malade debout, elle pouvait tourner trois fois avant de tomber. Alors éclataient des spasmes toniques du bras et de la jambe droits, suivis de crises cloniques qui envahissaient parfois le côté opposé. Une craniectomie frontale gauche montra que le lobe frontal gauche était transformé en une masse gélatinoïde brunâtre. Une lobectomie sur ce foyer fut suivie de la disparition des crises.

La physio-pathologie de la rotation autour de l'axe longitudinal, qui fait suite à la déviation conjuguée de la tête et des yeux, reste encore un des problèmes les plus ardus qui soient.

La déviation conjuguée de la tête et des yeux est le premier phénomène en date, la rotation du corps dans le sens ainsi amorcé lui fait suite. L'enchaînement des deux mouvements est habituel dans l'épilepsie et tous deux se font dans le même sens, mis à part le malade de l'observation I de Van Bogaert. La rotation autour de l'axe est-elle seulement la conséquence de la déviation de la tête ? Notre malade de l'observation IV, qui dit garder sa connaissance au cours de la gyration, prétend qu'elle « essaie de tourner avec son corps aussi vite qu'avec sa tête ». Il convient d'être prudent dans l'acceptation de ces dires, car il est difficile d'apprécier le degré de conscience qui subsiste au cours des équivalents comitiaux, quoi qu'en dise le malade. Il est possible que dans certains cas la gyration continue soit l'effet d'un mouvement coordonné en partie volontaire, pour essayer de soulager la déviation forcée de la tête, à la manière d'un acte instinctif de défense, comme le proposait Herpin ; mais, lorsqu'on voit le malade de Schuster et Mendel tourner plusieurs fois dans son lit, ceux de Fœrster tomber hors de leur lit, on a bien l'impression qu'il y a, dans l'impulsion irrésistible à tourner qui les saisit, quelque chose de très proche du « mouvement forcé » qui suit la lésion de diverses parties du système nerveux chez l'animal.

Vulpian a consacré une très intéressante leçon autrefois (1866) à ces mouvements de rotation engendrés par la blessure expérimentale d'une moitié de l'encéphale. Enumérant les diverses parties du névraxe dont la lésion unilatérale peut déterminer des mouvements de rotation, Vulpian conclut que toutes les parties de l'encéphale peuvent être le point de départ de ces mouvements. Vulpian distingue le mouvement de roulement autour de l'axe longitudinal (tel qu'on le voit après lésion du pédoncule cérébelleux), du mouvement de manège déclenché après blessure d'un hémisphère cérébral, et du mouvement en rayon de roue. Quand les lésions atteignent la protubérance ou les parties qui la représentent, c'est le roulement qui se produit, et Vulpian signale que le mouvement de rotation s'accompagne d'une déviation particulière des yeux, signalée par Magendie et bien digne d'attention (œil du côté blessé en bas en dedans, œil du côté sain en haut et en dehors, cela après section du pédoncule cérébelleux moyen). A cette occasion, Vulpian décrit la déviation conjuguée latérale des yeux qui s'observe en pathologie humaine après lésion hémisphérique unilatérale, déviation conjuguée, dont Prévost allait faire le sujet de sa thèse. Et Vulpian ajoute : « Lorsqu'on observe les phénomènes dont je parle chez l'homme,

il est impossible de ne pas voir dans cette rotation de la tête et dans la déviation des yeux l'indice d'une tendance à un mouvement de rotation en manège, ou peut-être même une sorte d'ébauche d'un mouvement gyratoire autour de l'axe longitudinal du corps. Dans certains cas de névrose convulsive, on constate parfois, chez l'homme, des phénomènes de rotation irrésistible plus ou moins impétueuse ; évidemment il se produit dans l'une des moitiés de l'isthme encéphalique, lors de chaque accès, une modification passagère que l'on doit comparer à celle qui est déterminée par les altérations expérimentales ou morbides dont nous venons de parler. » (*Loc. cit.*, p. 590.)

Analysant les théories présentées pour expliquer cette « tendance impulsive d'origine encéphalique », Vulpian conclut qu'aucune d'elles n'est entièrement valable, et termine en soulignant les analogies avec les mouvements obtenus par Flourens après lésions des canaux semi-circulaires.

Trois quarts de siècle après, nous en sommes encore réduits à des conjectures sur la nature même de ces mouvements irrésistibles. Nous ne saurions reprendre ici l'exposé des divers mouvements de roulement ou de manège engendrés par les lésions destructives ou irritatives des diverses parties du névraxe, renvoyant pour tous détails à la thèse de Delmas-Marsalet, à ses travaux sur le lobe frontal (20), au livre de Muskens sur le système supra-vestibulaire (22), à la thèse de Bergouignan sur le corps strié (21) où l'on trouvera, à la lueur des recherches modernes, les acquisitions récentes sur le type et le sens des divers mouvements forcés. Remarquons, tout d'abord, que la crise d'épilepsie gyratoire est l'équivalent d'un mouvement de roulement autour de l'axe longitudinal. Si le mouvement de manège, engendré par l'incurvation tonique de la tête et du cou, paraît lié chez l'animal à un trouble de la fonction posturale, comme l'a très bien exprimé Delmas-Marsalet, le mouvement forcé irrésistible autour de l'axe longitudinal paraît d'autre nature. Il est obtenu expérimentalement par des lésions unilatérales du nerf labyrinthique, de certains noyaux vestibulaires, du pédoncule cérébelleux, du faisceau longitudinal postérieur dans le pédoncule cérébral, du corps strié. Et les auras épileptiques à type de mouvement forcé seraient liées pour Muskens (22) à l'intervention des noyaux paléo-striés. Pour Muskens, les voies vestibulaires centrales montent à travers le tronc cérébral jusqu'au corps strié. Il est donc loisible de penser que le roulement est d'une façon générale l'effet de l'excitation de ces voies labyrinthiques centrales, en un point quelconque de ce trajet bulbo-ponto-mésencéphalique. Ces voies iraient même jusqu'au lobe frontal, comme les expériences de Delmas-Marsalet le suggèrent. Il est pourtant difficile d'assimiler à première vue, tout au moins chez l'homme, la rotation de la crise épileptique gyratoire aux seuls effets d'une excitation labyrinthique, car celle-ci, chez l'homme, ne provoque pas une rotation de deux ou trois tours sur l'axe, mais seulement un début de rotation de la tête et du tronc, avec inclinaison latérale, entraînant un déséquilibre avec tendance à la chute et vertiges.

Mais ceci n'est peut-être qu'affaire de degré d'excitation, car, chez le chien, l'ablation labyrinthique unilatérale, surtout après cocaïnisation (Delmas-Marsalet), produit un mouvement de manège de court rayon vers le côté du labyrinthe lésé; on voit plus rarement le mouvement de roulement, si net, par exemple, chez le lapin. Et, par ailleurs, l'excitation vestibulaire d'après Reich (24) aurait montré à Barany, Reich et Rothfeld trois catégories de réponses réactionnelles : mouvement de manège, de rotation, de propulsion.

Si tant est qu'une explication du mécanisme physio-pathologique de la crise gyratoire épileptique puisse être avancée, nous serions tentés de voir dans son déroulement l'intervention de systèmes sous-corticaux multiples, après que l'éclatement de l'étincelle épileptogène corticale ait déclenché la déviation forcée de la tête et des yeux qui en est le fragment moteur initial. L'intervention de facteurs sous-corticaux dans le mécanisme physio-pathologique de la crise d'épilepsie ne fait pas de doute. Fœrster a pu dire que ces centres sous-corticaux ne sont pas de simples relais conduisant simplement l'excitation reçue du cortex, mais qu'ils paraissent bien prendre part à la crise. Nous-mêmes, avec Laplane (23), avons souligné certaines constatations plaidant dans le même sens.

Quels sont ces systèmes responsables de la

crise gyratoire ? S'agit-il d'une excitation ou d'un déficit des voies vestibulaires centrales entre les noyaux bulbaires et le corps strié, voire même plus haut au niveau des hémisphères où l'on suppose dans la région frontale un aboutissant de ces fibres vestibulaires, ou encore au niveau même du labyrinthe périphérique comme le suggèrent Roger, Urechia ? Nous ne saurions le dire. En tout cas, parmi les systèmes sous-corticaux, il faut que ceux qui maintiennent la station érigée — principalement mésencéphalo-pontiques — restent préservés comme ceux qui assurent les mécanismes coordinateurs des synergies musculaires harmonieuses de la rotation et le maintien de l'équilibre.

A moins d'admettre plus simplement, comme le voulait Herpin, que la rotation du corps soit un acte instinctif, induit par la déviation primitive de la tête. Les réflexes du cou ne paraissent pas devoir être mis en cause, encore que Schaltenbrand (cité par Reich) ait montré chez le nouveau-né que, lorsqu'on tourne la tête, on constate un roulement intense du corps dans le sens dans lequel on a tourné la tête. Ce réflexe, qui disparaît dans les premières années, peut-il surgir à nouveau dans ce cataclysme qu'est, sur le névraxe, l'explosion de la crise épileptique ? L'hypothèse serait tentante si la déviation conjuguée de la tête était constante. Or cela, nous ne le savons pas encore avec une absolue certitude, et il semble que le roulement sur l'axe puisse parfois en être indépendant.

Un dernier point sera abordé brièvement. Existe-t-il *chez l'homme, en dehors de l'épilepsie*, de pareils mouvements de torsion sur l'axe à l'état pathologique ? Cet aspect du problème présente un intérêt certain. L'analogie avec le spasme de torsion vient tout d'abord à l'esprit ; mais, en dehors même de ce syndrome spécial à lésions striées prédominantes, un certain nombre d'observations montrent des mouvements de rotation, de torsion ou d'enroulement, ébauchés ou plus ou moins achevés dans les lésions du cervelet [André Thomas et Jumentié (24), Gerstmann], du pli courbe (Hoff et Schilder), de la région pallido-luysienne (Van Bogaert). Au cours d'un abcès du cervelet, André Thomas et Girard (25) ont noté des crises d'enroulement par perturbation vraisemblable des noyaux vestibulaires. Il s'agit souvent de lésions tumorales et, comme on le voit, de siège varié. Dans d'autres cas, on a pu noter de véritables mouvements de manège, comme dans le cas de Hoff et Schilder, comme dans le cas de Reich (26).

Dans le cas de Gerstmann, Hoff et Schilder, la lésion malacique bilatérale (ramollissement étendu de la région pariéto-pli courbe gauche, de la région pariétale moyenne droite) avait déclenché des mouvements de rotation axiale avec démarche à petits pas, engendrant un trajet spiralé. La rotation axiale avait lieu tantôt vers la droite, tantôt vers la gauche. Le mouvement de manège se faisait le plus souvent dans le sens de la tête, mais parfois dans le sens opposé.

Dans le cas de Reich, une tumeur frontale née de la faux, aplatissant les circonvolutions frontales à la partie moyenne de *Fa*, s'était manifestée, au cours de véritables poussées d'hypertension intracranienne, par les phénomènes moteurs suivants :

Debout, la tête tournait spontanément à droite, puis le malade à petits pas décrivait des mouvements rotatoires vers la droite ; ce mouvement de manège s'arrêtait si on mettait la tête en position normale, pour se reproduire, mais cette fois en sens inverse, dès qu'on tournait la tête à gauche. Il continuait tant qu'on maintenait la tête dans cette position.

Ces quelques exemples montrent que la valeur localisatrice du mouvement d'enroulement axial, pris en soi et isolément, paraît encore jusqu'ici assez limitée, d'autant plus qu'on l'a observé surtout au cours de tumeurs de siège varié ou de lésions bilatérales. Seul aurait une valeur localisatrice pariéto-occipitale le syndrome optico-moteur de manège de Gerstmann, Hoff et Schilder (cités par Reich) caractérisé par le mouvement de roulement autour de l'axe au cours de la marche qui se fait à petits pas, la déviation conjuguée et des hallucinations visuelles siégeant du côté vers lequel se fait la rotation.

Ceci pour souligner combien il paraît encore difficile de situer au cours de la crise d'épilepsie la partie ou l'étage du névraxe où consécutivement à l'explosion corticale se

déroulent les automatismes responsables du mouvement gyratoire forcé dont nous venons de poursuivre l'étude.

De cette étude retenons pratiquement que l'*épilepsie gyratoire*, précédée dans le même sens d'une déviation conjuguée de la tête et des yeux, permet, lorsque les deux déviations se font constamment et toujours dans le même sens, de suspecter une lésion du cerveau gauche lorsque la gyration se fait dans le sens horaire, et d'incriminer une lésion focale du cerveau droit en cas de rotation antihoraire. L'association de crises jacksoniennes, du côté vers lequel la tête se tourne, renforce encore cette valeur localisatrice que la crise gyratoire tient de la déviation conjuguée initiale de la tête et des yeux du côté opposé à la lésion, qui en est le *primum movens* (Adversive-Anfälle de Fœrster).

La lésion peut être traumatique et cicatricielle, infectieuse et histologique; mais, dans d'autres cas, comme dans l'observation I, elle peut être néo-formative et, en l'absence de signe neurologique plus explicite, la crise gyratoire, survenant avec les caractères précisés plus haut, par sa répétition et la fixité du sens de la rotation conjuguée de la tête, des yeux et du corps, doit faire songer à une lésion focale et faire mettre en œuvre une exploration ventriculographique, surtout lorsqu'elle frappe un adulte indemne d'épilepsie antérieure.

C'est sur cette notion pratique de sa valeur localisatrice, que les recherches ultérieures permettront d'approfondir, que nous voudrions terminer l'étude de la crise d'épilepsie gyratoire, étude que les recherches expérimentales, neuro-chirurgicales, sur la déviation conjuguée de la tête et des yeux, ont permis de préciser.

La neuro-chirurgie, en retour, aura parfois le pouvoir d'être utile précocement, contre ce qui ne paraîtrait être, à première vue, qu'une curiosité séméiologique rare, d'intérêt purement spéculatif.

Bibliographie.

(1) DELASIAUVE, *Traité de l'Epilepsie*, 1854.

(2) VULPIAN, *Leçons sur la Physiologie du système nerveux*, 1866, p. 583.

(3) HERPIN, *Des accès incomplets d'épilepsie*, 1867.

(4) VOISIN (A.), *Leçons cliniques sur les maladies nerveuses*, 1883.

(5) BURLUREAUX, Article « Epilepsie » (*Dict. Encyclop. des Sc. médicales*, Dechambre, 1887).

(6) BOURNEVILLE et BRICON, L'épilepsie procursive (*Archives de neurol.*, 1887-1888, t. XIII, XIV, XV, XVI).

(7) CHARCOT, Etude clinique sur l'aura de l'accès épileptique (*Clinique des maladies du système nerveux*, 1893, observ. XLI, p. 421).

(8) GRASSET et RAUZIER, *Traité pratique des maladies du système nerveux*, 1894.

(9) MINGAZZINI, Sui fenomeni circumcursivi e rotatori dell' epilessia (*Rivista speriment. di Freniatria e medecina legale*, 1894, vol. XX, fasc. III-IV, p. 361).

(10) SCHUSTER et MENDEL, Zur Casuistik der Epilepsia cursoria (*Münch. medic. Wochensch.*, juillet 1899, p. 918).

(11) ROGER (H.) et REBOUL-LACHAUX, Epilepsie à crises gyratoires et lésions otitiques (*Revue d'oto-neuro-oculistique*, 1927, p. 25).

(12) VAN BOGAERT, Sur la signification de certains mouvements forcés complexes (*Encéphale*, juillet-août 1935, p. 454-508).

(13) URECHIA, Epilepsie rotatoire ou torsionnante (*Bull. et mém. Société méd. des hôp. de Paris*, février 1937, p. 324).

(14) PRÉVOST, De la déviation conjuguée des yeux et de la rotation de la tête dans l'hémiplégie (*Thèse Paris*, 1868).

(15) FERRIER, Leçons sur les localisations cérébrales. Paris, 1891.

(16) DAVISON et GOODHART, Spasmodic lateral conjugate deviation of the eyes (*Archiv. of neurology and psychiatry*, janvier 1931, p. 87).

(17) FŒRSTER (O.), Die Pathogenese des epileptischen Krampfanfalles (*Deutsche Zeitsch. für Nervenheilkunde*, t. VIC, 1926, p. 15).

(18) FŒRSTER (O.) et PENFIELD (W.), Der Narbenzug am und im Gehirn bei traumatischer Epilepsie in seiner Bedeutung für das Zustankommen der Anfälle und für die therapeutische Bekämpfung derselben (*Zeitsch. f. die Ges. Neurologie und Psychiatrie*, CXXV, 1930, p. 477-572). — FŒRSTER et PENFIELD, The structural basis of traumatic epilepsy and results of radical operation (Brain, juillet, 1930, p. 99).

(19) PENFIELD et GAGE, Cerebral localization of epileptic manifestations (*Archives of Neurol. and Psychiatry*, octobre 1933, p. 709).

(20) DELMAS-MARSALET, Les fonctions du noyau caudé (*Thèse Bordeaux*, 1925). — Etudes sur le lobe frontal et les voies centrales de l'équilibre (*Revue neurologique*, décembre 1932, p. 617). — Lobe frontal et équilibre (*Revue neurologique*, 1935, t. LXIV, p. 530).

(21) BERGOUIGNAN, Corps striés et fonction d'équilibre (*Thèse Bordeaux*, 1936).

(22) MUSKENS, *L'Épilepsie*. Anvers, 1928, p. 303; *Das Supra-Vestibuläre System*, Amsterdam, 1935.

(23) GARCIN et LAPLANE, Phénomène de Magnus et de Klein transitoire du côté malade, au cours d'un état de mal épileptique, chez un hémiplégique,

myoclonies rythmées interparoxystiques (*Revue neurologique*, juin 1932, p. 1345).
(24) André Thomas et Jumentié, Société de Neurologie, juillet 1915 (*Revue Neurologique*, nos 20-21, 1915, p. 633).
(25) André Thomas et Girard, *Presse Médicale*, 22 février 1936, p. 304.
(26) Reich (Z.), Beitrag zur Frage der Manegebewegungen beim Menschen (*Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*, CXIV, p. 255, 1930).

GLIOBLASTOMES D'UN HÉMISPHÈRE CÉRÉBRAL

PAR

G.-L. HALLEZ
Ancien chef de clinique à la Faculté.

Les tumeurs qui appartiennent à cette catégorie sont assez fréquentes. Elles se rencontrent à tout âge, chez l'enfant et plus particulièrement chez les adultes jeunes ou d'âge moyen, où elles représentent le *type le plus fréquent des tumeurs gliomateuses*. Elles siègent de préférence dans les hémisphères, où elles occupent souvent les zones corticales et envahissent les méninges.

D'après Roussy et Oberling (*Atlas du Cancer*, IXe et Xe fascicules), ce sont des tumeurs *à croissance rapide*, qui se présentent à l'œil nu, sous forme d'une masse gris rosé, mal limitée et souvent modifiée par des lésions secondaires, parmi lesquelles les *nécroses* et les *hémorragies* occupent une place de première importance.

Sans entrer dans les détails d'une description histo-pathologique complète, rappelons que les glioblastomes sont essentiellement constitués par des éléments névrogliques, dont certains ont conservé quelques-uns des traits des cellules névrogliques adultes, notamment des astrocytes. La plupart des cellules, cellules tumorales, cependant, présentent un caractère absolument atypique et ressemblent vaguement à des éléments névrogliques embryonnaires.

Les glioblastomes sont caractérisés par une évolution rapide, une croissance envahissante et destructive, qui n'est même pas arrêtée par les méninges. Il existe parfois un contraste frappant entre le volume de la tumeur et le peu de symptômes par lesquels elle s'est manifestée.

Il nous paraît intéressant de rapporter ici l'observation d'un malade ayant présenté plusieurs glioblastomes de l'hémisphère cérébral droit, dont le contrôle histologique a pu permettre le diagnostic *post mortem*.

Le 5 mars 1940, entrait dans une des salles du Centre neuro-psychiatrique de la IVe région, au Mans, un homme de vingt-six ans, assez amaigri, dans un état de *torpeur* accentuée, ne répondant que laconiquement aux questions posées, n'ouvrant qu'à demi les yeux, les sourcils froncés et pressé de continuer son sommeil interrompu.

Il est pâle, n'a pas de fièvre, le pouls est lent, mais pas de façon permanente, et la *bradycardie* (aux environs de 55 pulsations par minute) se transforme même en tachycardie à d'autres heures de la journée.

Il n'existe *pas de Kernig*, pas de raideur de la nuque.

Le malade se plaint de *céphalée prédominant à la région frontale droite*, assez continue, supportable néanmoins. Il ne vomit pas. Les réflexes tendineux, faibles aux membres supérieurs, sont normaux aux membres inférieurs. Il n'y a pas de parésie, pas de contracture, pas de convulsions.

Pas de clonus du pied ni de la rotule ; le réflexe cutané plantaire est en flexion des deux côtés. Les réflexes cutanés abdominaux sont absents, les crémastériens sont conservés.

Les paupières sont presque toujours fermées. Lorsqu'on prie le malade d'ouvrir les yeux, il le fait avec difficulté, accuse de *la photophobie* et les referme rapidement. Il n'existe pas de nystagmus, pas d'inégalité pupillaire, pas de myosis. Le réflexe pupillaire à la lumière est conservé. On note, surtout du côté droit, *un début de stase papillaire* avec grosses dilatations veineuses, sans hémorragies péripapillaires. Pas de diplopie. Pas de troubles moteurs, aucun trouble de la sensibilité objective. Pas de paralysie faciale.

Le malade urine sous lui dans la nuit qui suit son entrée.

Nous ne pratiquons pas *de ponction lombaire*, parce que nous soupçonnons l'existence d'une tumeur cérébrale d'une part, et que, d'autre part, cette ponction a été faite il y a sept jours à l'hôpital du Grand Séminaire de Laval par notre collègue Mordret qui nous communique les renseignements suivants :

« Liquide limpide, hypertendu. Pression : 50 au manomètre de Claude à peine modifiée par l'épreuve de Queckenstedt-Stookey sur les jugulaires.

« Il existe deux lymphocytes par millimètre cube. Pas de bacille de Koch.

« L'albuminose atteint 0gr,35.

« Glycorachie normale.

« Urée, 0gr,30.

« Bordet-Wassermann négatif. »

Donc, hypertension du liquide céphalo-rachidien sans lymphocytose importante et avec légère albuminose.

Ce syndrome d'hypertension intracrânienne, avec

céphalée, sans Kernig, sans fièvre, succédait lui-même à un épisode fébrile avec *cortico-pleurite droite*.

En effet, cet homme avait été hospitalisé dans un H. O. E. un mois auparavant, le 28 janvier 1940, pour courbature fébrile à 40°, toux, signes de condensation pulmonaire à la base droite avec matité, diminution du murmure vésiculaire.

L'examen radiologique pratiqué le 16 février n'avait pas révélé d'épanchement pleural, mais le sinus costo-diaphragmatique droit s'ouvrait mal, et une certaine opacité remontait jusqu'à la scissure inférieure. L'analyse des crachats avait prouvé qu'il n'existait pas de bacilles de Koch.

Antérieurement à cette période, le malade examiné ne s'était plaint que de vagues céphalées.

Pendant son séjour au Centre de Neuro-Psychiatrie du Mans (du 5 au 31 mars, date de son décès), nous avons assisté à une torpeur progressive, avec amaigrissement rapide, sans fièvre; le pouls est généralement ralenti entre 54 et 60, mais on observe quelques périodes d'irrégularité avec tachycardie. Le malade ne réclame pas d'aliments, mange et avale un peu passivement ce qu'on lui donne, se plaint de céphalée surtout frontale, *vomit* très rarement, présente une incontinence des sphincters de plus en plus marquée, délire de temps à autre à partir du 19 mars. Les signes méningés sont toujours absents et, fait assez caractéristique, *la percussion de la région fronto-pariétale droite* est nettement douloureuse en même temps que se manifeste une hypertonie du facial droit, avec occlusion violente des paupières du même côté.

La réaction de Wassermann et la réaction de Kahn sont négatives dans le sang.

Un *nouvel examen ophtalmologique* montre que la stase papillaire n'a pas progressé, et qu'il ne semble pas y avoir d'hémianopsie.

Le diagnostic porté fut celui de tumeur cérébrale, vraisemblablement du lobe frontal droit. En raison de l'état général très précaire et de la crainte que le malade ne pût supporter le transport dans un centre de neuro-chirurgie, toute idée d'intervention immédiate se trouvait écartée.

Le 31 mars, vers 16 heures, le malade meurt, dans le coma.

L'autopsie, pratiquée le 1er avril, nous prouva que nous avions été bien avisé de ne pas intervenir.

A l'ouverture du crâne, la dure-mère apparaît très congestionnée et l'excision de celle-ci nous montre des vaisseaux pie-mériens gorgés de sang, surtout dans la scissure de Sylvius.

L'hémisphère cérébral droit est nettement plus volumineux que le gauche et les circonvolutions cérébrales sont œdématiées.

Le cerveau est extrait facilement ; il n'existe aucune trace d'adhérences dure-mériennes avec la boîte cranienne, pas d'abcès ; le cervelet est intact ; il y a un léger exsudat autour du bulbe et au niveau du trou occipital.

Nous pratiquons une série de coupes frontales de Pitres, sur les hémisphères. Celui de gauche est absolument intact. Quant à l'hémisphère cérébral droit, il présente en pleine substance blanche, n'intéressant ni l'écorce ni les corps opto-striés, trois ou quatre tumeurs à limites imprécises, grisâtres, diffluentes au moins pour deux d'entre elles, et laissant s'écouler à la coupe un peu de liquide grumeleux d'aspect trouble, presque séro-purulent, si bien que, dans l'ensemble, on a l'impression de tubercules en voie de caséification plutôt que de tumeurs vraies.

Deux masses occupent le lobe frontal, en plein centre oval, l'une d'elles est grosse, presque comme un œuf de pigeon. Les deux tumeurs postérieures sont logées dans le lobe occipital : l'une, peu importante, près du cunéus, l'autre, plus volumineuse, se trouve entre le prolongement occipital du ventricule latéral droit et les circonvolutions de la face externe du cerveau, qu'elle n'atteint pas, tandis que, vers le centre, elle communique avec le ventricule par sa portion ramollie. Il existe un peu de liquide trouble dans la corne occipitale du ventricule latéral droit.

L'examen histologique de deux prélèvements a été fait par le Dr Beauchef, chef de laboratoire d'anatomie pathologique de la clinique Delagenière, que nous remercions de son amicale collaboration et qui nous a communiqué les renseignements suivants, en précisant qu'il s'agissait d'une forme assez rapidement évolutive de gliomes et plus particulièrement de *glioblastomes*.

Détails de l'examen histopathologique. — Après colorations à l'hémalun-érythrosine, hématoxyline au fer éosine et hématéine de Mallory ;

Les coupes des différentes prises, faites au niveau des lésions, donnent toutes les mêmes caractéristiques. Elles montrent qu'il s'agit de tumeurs du type des glioblastomes. Ce sont des tumeurs diffuses, sans limites précises, dont les éléments envahissent le tissu nerveux et présentent, dans leurs centres, des plages de nécrose étendues et des hémorragies.

Elles sont formées de cellules allongées, à noyaux en bâtonnets, aux extrémités souvent très fines, s'ordonnant en tourbillons ou formant un feutrage dense et présentant, surtout dans les zones lésées, une tendance à s'ordonner autour des cavités vasculaires, qui ont ainsi un aspect périthéliomateux. Le protoplasme de ces cellules est difficilement perceptible et identifiable.

Tout en conservant toujours le même type, on observe quelques variations cellulaires de formes, avec noyaux souvent doublés ou triplés de volume et, dans certains cas, ovalaires. Cependant on ne note pas de karyokynèses.

Dans les parties proches de la substance cérébrale, la coloration au Mallory permet de voir un feutrage marqué de fibres névrogliques, le feutrage névroglique s'atténuant à mesure que l'on s'en éloigne. Il n'a pas été fait de Bielschowsky, et l'on a pu voir les expansions cellulaires, aux extrémités des éléments.

A noter la très riche vascularisation des tumeurs et du tissu cérébral atteanant, vascularisation représentée par des vaisseaux adultes, des capillaires et de petits pelotons angiomateux.

Cette observation souligne une fois de plus l'expression clinique parfois trompeuse des tumeurs du cerveau.

Les premiers signes pathologiques observés chez ce malade ont été nettement étrangers aux néoplasies cérébrales, qui évoluaient cependant depuis plusieurs mois. Tout en étant des tumeurs à croissance rapide, les glioblastomes ne conduisent les malades à la mort qu'au bout de quelques mois, or notre sujet n'a présenté des signes d'ordre neurologique que six semaines au plus avant son décès.

Les glioblastomes, qui s'observent surtout chez l'enfant et chez l'adulte jeune, siègent de préférence dans les hémisphères, et le syndrome d'hypertension intracranienne précède souvent les signes de localisation.

Ceux-ci manquent de précision et sont aberrants, par retentissement à distance, de l'œdème cérébral.

La difficulté de l'examen ophtalmologique n'avait pas permis de rechercher les troubles du champ visuel d'une façon très approfondie, si bien que les tumeurs du lobe occipital restèrent insoupçonnées. Au contraire, la céphalée prédominant dans la région frontale droite et la percussion douloureuse en cet endroit nous avaient fait supposer l'existence d'une néoplasie du lobe frontal.

Ajoutons que le traitement, soit chirurgical, soit par les rayons X, n'a donné que des déboires ; on n'a jamais pu que prolonger de quelques mois l'évolution fatale de ces néoplasmes.

VÉNÉRÉOLOGIE PRATIQUE

LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE NICOLAS-FAVRE

PAR

D. THIBAUT

La tendance à la suppuration de la poradéno-lymphite, sa fistulisation fréquente, l'incapacité fonctionnelle qu'elle crée, sa localisation ano-rectale d'évolution indéfinie sont de sérieux inconvénients, qui expliquent les multiples recherches thérapeutiques. Celles-ci sont encore motivées par le fait qu'après la découverte par Frei d'une réaction d'immunité la maladie de Nicolas-Favre ne fut plus considérée comme une simple adénite, mais bien comme une maladie générale due à un virus spécial, mis en évidence par l'expérimentation.

Ainsi envisagée, cette infection devait être combattue par deux méthodes de traitement : l'une, générale, agit à distance et utilise l'action de divers produits administrés *per os* ou plus souvent injectés; l'autre, locale, a recours à la chirurgie ou à la radiothérapie.

I. **Méthodes générales.** — Celles-ci, que nous envisageons tout d'abord, inspirées par diverses conceptions étiologiques, n'avaient pas jusqu'ici donné grande satisfaction, mais l'apparition des sulfamides a modifié cette opinion.

Avant eux, nombre de substances ont été essayées qui sont soit biologiques (biothérapie), soit chimiques (chimiothérapie).

a. **Biothérapie.** — Dans une revue d'ensemble, MM. Nicolas et Favre ont insisté sur l'inconsistance de ses résultats. Ni l'autohémothérapie, ni la protéinothérapie, ni la pyrétothérapie, que l'on voit d'ailleurs préconiser ici avec étonnement, n'ont été efficaces.

La vaccinothérapie, à proprement parler, ne pouvait être utilisée puisqu'elle suppose l'identification du germe et son développement sur milieux de culture ; elle fut remplacée par l'antigénothérapie.

Bien que reposant en apparence sur des bases solides, elle a donné quelques déceptions. L'antigène utilisé provient soit du pus, soit des ganglions. Cette vaccination fut pratiquée avec succès par le professeur Pierre Delbet et ses élèves. Mais le professeur Nicolas, qui l'expérimenta également de différentes manières, est beaucoup moins satisfait et observe que le moindre prélèvement d'un ganglion suffit à déterminer une amélioration. Il se demande alors si l'action salutaire ne résulte pas plus de l'exérèse partielle que du pouvoir immunisant du vaccin.

A l'antigène humain, MM. Ravaut, Levaditi et Maisier ont substitué l'antigène simien, c'est-à-dire une émulsion de cortex de singes, inoculé avec le pus. Il est introduit dans l'organisme par voie intraveineuse.

Cette technique, inspirée des travaux d'Hellerstrom, a donné aux auteurs des résultats satisfaisants ; elle a été peu employée en raison de sa complexité.

b. **Chimiothérapie.** — Il est évident qu'étant donnée l'autonomie incontestée de la maladie de Nicolas-Favre, il n'y a pas lieu de retenir les médicaments antisyphilitiques ; ils ne seraient à employer que dans le cas d'une association possible avec la syphilis, hétérothérapie qui peut donner d'excellents résultats.

Le Dmelcos, vaccin du chancre mou, a pu donner entre les mains de M. Milian d'excellents résultats, chose inattendue puisque chancre mou et maladie de Nicolas-Favre sont deux infections différentes.

M. Ravaut a longtemps préconisé un *mélange de la solution faible iodo-iodurée de lugol et d'une solution d'hyposulfite de soude au cinquième* ; à administrer alternativement, un jour sur deux, par voie buccale et voie intraveineuse, et à continuer vingt jours par mois, pendant deux à trois mois. Cette longueur de traitement n'est guère favorable à l'idée de sa spécificité.

Ce procédé a joui d'une certaine vogue, malgré de réels inconvénients : troubles gastriques et surtout transformation des veines en cordons indurés.

MM. Carnot et Froment, en 1924, attirèrent l'attention sur les *sels cupriques*, et le professeur Petges les expérimenta dans une douzaine de cas ; il employait une solution cuprique ammoniacale à 4 p. 100 et injectait 3 à 4 centicubes ; le nombre des injections peut atteindre sans inconvénient vingt ou trente, leur efficacité est évidente et se manifeste par la résolution progressive de l'adénite en huit à dix semaines.

Dès 1923, les *composés stibiés* furent utilisés par Distefano et Vaccareggia, puis par Ravaut et Cachera, par Chevallier. M. Sézary insiste sur le tartrate double de soude et d'antimoine (stibyal), corps voisin de l'émétique. Il fait des injections intraveineuses, à doses progressives de 1 à 6 centigrammes ; à raison de deux par semaine, jusqu'à douze à quinze. La guérison s'obtient huit fois sur dix en deux à quatre semaines.

Mais des phénomènes d'intolérance sont à noter ; précoces, ils consistent en quintes de toux, parfois émétisante, tardifs, en arthralgies et myalgies.

Aussi, pour les éviter, a-t-on substitué à la voie intraveineuse la voie intramusculaire. M. Sézary l'a réalisée grâce à l'usage de l'antimoine III thiomalate de sodium préparé par M. Launoy. MM. Nicolas et Gaté recommandent particulièrement l'antimonio-thiomalate de lithium (anthiomaline) injectable également dans les masses musculaires et de ce fait parfaitement toléré. Il faut commencer par la dose minima, 3 centigrammes, pour atteindre progressivement $0^{gr},18$ ou $0^{gr},24$ et faire deux à trois injections par semaine. La série est de douze à vingt injections. La guérison est en règle générale obtenue en cinq à sept semaines. C'est là une des méthodes de traitement les plus efficaces.

M. Chevallier proposa en 1933 le *salicylate de soude* qui agit plus sur la cellulite que sur les ganglions.

L'efficacité des *sulfamides* en pathologie vénérienne devait conduire à les essayer dans la maladie de Nicolas-Favre. Les premières tentatives furent faites en 1938 en Indochine par MM. L.-R. Montel et Nouyen Van Tho, qui utilisèrent soit la sulfamido-chrysoïdine (rubiazol), soit la septazine (benzyl-aminus, benzine sulfamide).

Les résultats satisfaisants obtenus par ces auteurs furent confirmés par M. Sézary et MM. R.-J. Weissenbach, Bocage et Temine : ceux-ci employèrent le para-amino-phényl-sulfamide (septoplix 1162 F).

L'action est surtout perceptible pendant la première semaine ; elle se manifeste par une régression considérable des adénopathies ; mais il peut subsister de petites adénites pendant deux à trois semaines. Si réduites soient-elles, elles ne doivent pas être négligées, car elles peuvent être le point de départ de récidives. Elles exigent donc la continuation de la médication, qui, si elle cesse d'être efficace sera remplacée par une autre : on aura alors recours soit à un autre sulfamidé, soit à un sel d'antimoine. Mais cette éventualité est assez rare.

Lorsque se produisent quelques collections suppurées, il faut donner issue au pus par une petite incision, ce qui active la guérison.

Quoi qu'il en soit, l'emploi des sulfamides constitue un réel progrès, puisque — sauf dans les formes fistulisées ou récidivantes — la guérison peut être obtenue en quinze à vingt jours. La posologie est la suivante, *pro die* ;

Pour le rubiazol : 8 à 10 comprimés de $0^{gr},20$.

Pour le 1162 F : 4 comprimés de $0^{gr},50$.

Pendant dix à quinze jours, ou par période de cinq jours, séparées par des périodes de repos d'égale durée.

Il importe de ne pas commencer par de petites doses, car l'accoutumance se produit très facilement, mais il faut d'autre part surveiller les malades, car des phénomènes d'ordre toxique tels que cyanose, troubles digestifs peuvent apparaître.

Le grand avantage des sulfamidés est d'agir sur la rectite lymphogranulomateuse, ainsi que le démontrent les observations rapportées à la Société de gastro-entérologie de Paris par M. Moulonguet et celles de MM. Sézary et Weissenbach à la Société de dermatologie ; il n'est donc plus besoin d'avoir recours, comme MM. Gaté et Culleret l'ont proposé, à une dérivation temporaire du tractus intestinal dans le but d'aider l'action de l'anthiomaline.

II. **Méthode locale.** — Il s'agit des actes chirurgicaux et des agents physiques.

a. **La cure chirurgicale.** — L'intervention peut se borner à une simple ponction et être considérée comme un moyen adjuvant, d'ailleurs recommandé, quel que soit le médicament employé ; la ponction sera suivie ou non d'une injection de liquide modificateur tel que solution de lugol, de Calot, d'huile xylo-codoformée (Bory, Spillmann), de glycérine (Pinard), d'antigène simien (Jausion).

Dans les premiers temps, les chirurgiens procédaient à l'ablation de toute la masse ganglionnaire; ce grand délabrement aboutissait souvent à une obstruction définitive des vaisseaux lymphatiques qui, comme l'ont signalé Louste et Ravaut, amenait ultérieurement une éléphantiasis irréductible des membres inférieurs et des organes génitaux ; s'exposer à une complication aussi grave n'était pas justifié pour une affection qui, malgré la lenteur de son évolution, aboutit à la guérison et ne compromet pas la vie du malade ; aussi l'exérèse totale fut-elle abandonnée de tous, par Ravaut d'abord, par le professeur Nicolas ensuite. Ce dernier, avec M. Favre, recommanda particulièrement l'ablation des ganglions superficiels ; elle donna presque toujours de bons résultats en amenant la fonte des ganglions iliaques ; c'est aussi l'avis de Jersild et de Christiansen.

b. **Les agents physiques.** — Divers furent utilisés : et il faut citer, avec l'air chaud et les rayons ultra-violets, l'électrocoagulation (Ravaut) qui aboutit à une perte de substance importante et à une cicatrisation longue. Aucun d'eux ne fut aussi efficace que la radiothérapie pénétrante préconisée par M. Moutot, ainsi que par MM. C. Simon et Bralez. MM. Fernet, Belot et Nahan plus récemment l'ont employée et donnent en dix jours une dose de 3 000 à 3 500 rayons, filtre zinc 05 millimètres ; rayonnement pénétrant E. E. 40 centimètres.

Il est intéressant de noter que l'irradiation des ganglions iliaques profonds est inutile, ceux-ci disparaissant après l'action des rayons X sur les ganglions superficiels : ce phénomène est analogue à celui observé après l'exérèse partielle.

La radiothérapie transforme la masse ganglionnaire en un bloc scléreux, qui rend tout acte opératoire très difficile en cas de récidive.

De l'exposé qui précède, il résulte que nous sommes loin d'être désarmés devant la maladie de Nicolas-Favre. Son évolution est très abrégée par l'usage des divers traitements.

Néanmoins, l'action curative est d'autant plus manifeste que la maladie est plus jeune ; la guérison s'annonce par la régression des adénites et de la périadénite ; elle peut être considérée comme réalisée quand les ganglions, nettement distincts les uns des autres, ne sont plus douloureux et ont atteint la dimension d'une petite bille.

A ce moment, le traitement doit être suspendu, mais non la surveillance ; celle-ci s'exercera pendant quelques semaines afin de déceler une récidive toujours possible.

Pendant longtemps, la radiothérapie et l'exérèse partielle jouirent d'une grande faveur, mais, depuis ces deux dernières années, la chimiothérapie a pris une grande importance en raison de l'efficacité reconnue par tous des dérivés sulfamidés. Leur action dépasse nettement celle des composés cupriques ou stibiés ; elle est aussi efficace que dans nombre d'infections à cocci et ceux-ci ne présentent pourtant aucune relation avec le virus de la maladie de Nicolas-Favre.

Le Gérant : Dr ANDRÉ ROUX-DESSARPS. 5193-39. — Imprimé en France, à l'Imprimerie CRÉTÉ, CORBEIL.

TESTS HÉMATOLOGIQUES DE GUÉRISON

CHEZ LES TUBERCULEUX STABILISÉS

PAR

Jean TROISIER et **Marie de NEYMAN**
Professeur — Assistante
de la Clinique de la Tuberculose.

Introduction.

Il arrive, assez souvent, qu'un ancien tuberculeux vienne consulter pour quelques troubles de l'état général : fatigue, amaigrissement, anorexie. L'examen clinique est peu concluant; les signes d'auscultation ne révèlent pas d'adventices, le murmure vésiculaire est, tout au plus, moins distinct du côté antérieurement lésé. Le malade tousse peu, n'expectore pas ou bien son expectoration ne contient pas de bacilles. La radiologie elle-même ne permet pas de conclusions nettes : sous les ombres pleurales, ou dans un moignon de poumon collabé, si le malade est encore porteur d'un pneumothorax artificiel, il est difficile d'affirmer une modification des images antérieures. Que décider ? S'agit-il d'une diminution de la résistance de l'organisme, sans rapport avec la tuberculose antérieure ? S'agit-il, au contraire, d'un début de rechute, de réactivation des foyers bacillaires qui doivent imposer, d'emblée, une cure de repos stricte ? On reste embarrassé et l'on aimerait disposer de tests précis, capables d'objectiver une reviviscence lésionnelle.

Depuis longtemps, de nombreux auteurs ont insisté sur la valeur pronostique de la vitesse de sédimentation des globules sanguins dans la tuberculose pulmonaire : vitesse qui est très notablement accélérée au cours des processus évolutifs de cette affection et qui redevient presque normale après stabilisation.

Plus récemment, MM. Benda et Urquia, étudiant l'aspect des granulations protoplasmiques des polynucléaires neutrophiles du sang chez les tuberculeux, constataient que ces granulations, extrêmement sombres et nombreuses, en période évolutive, prenaient un type « intermédiaire » chez les anciens malades à bacilloscopies constamment négatives.

Il nous a paru intéressant de vérifier les résultats de ces deux épreuves hématologiques, chez les tuberculeux stabilisés, d'en comparer la sensibilité respective, d'en étudier la fidélité, pour nous rendre compte s'il était possible d'attribuer une valeur à ces deux tests de guérison, ne fût-ce qu'une valeur d'appoint à un diagnostic insuffisamment démonstratif de non-activité tuberculeuse.

Pour cela, nous nous sommes astreints à trier, parmi beaucoup d'autres, quelques anciens tuberculeux, relativement bien suivis, en parfaite santé actuelle, et qui avaient fait la preuve d'une guérison clinique et radiologique solide.

Technique.

Nous avons étudié l'état hématologique de vingt-cinq anciens tuberculeux, porteurs pour la plupart de pneumothorax thérapeutiques depuis longtemps efficaces et qui avaient repris une activité normale depuis au moins dix-huit mois, en général.

Chez tous ces sujets, minutieusement interrogés et dont nous connaissions le dossier radiologique, nous avons mesuré la vitesse de sédimentation et recherché le taux des granulations toxiques dans les polynucléaires neutrophiles.

1° La *vitesse de sédimentation* a été étudiée par la méthode classique de Westergreen : on prélève, par ponction veineuse, dans une seringue contenant 0cc,4 de citrate de soude à 5-10 p. 100, 1cc,6 du sang du sujet à jeun ; après avoir agité doucement le mélange dans un tube à hémolyse, on aspire ce sang ainsi rendu incoagulable dans la pipette spéciale de Westergreen jusqu'au niveau de la graduation 0. Cette pipette, d'une capacité de 1 centimètre cube, est divisée en 200 degrés distants de 1 millimètre : il ne reste plus qu'à lire, au bout d'une, de deux et de vingt-quatre heures, le chiffre correspondant au niveau supérieur des globules sanguins.

On sait que la vitesse de sédimentation, pour être considérée comme normale, ne doit pas excéder 8 millimètres après une heure, 16 millimètres après deux heures et 75 millimètres après vingt-quatre heures pour les

hommes, et 10, 20 et 85 millimètres respectivement, pour les femmes. Au-dessus de ces chiffres, elle est dite accélérée, donc pathologique.

2° Nous avons recherché l'état des *granulations protoplasmiques des polynucléaires neutrophiles sanguins* de la manière suivante : on étale directement sur une lame la goutte de sang prélevée au bout du doigt ; on la colore par la méthode ordinaire de May-Grunwald. Un seul point important : l'eau de la solution de ce colorant doit avoir un *p*H de 7, jamais supérieur à 7,2, donc jamais alcalin. On compte alors le taux respectif de quatre sortes de granulations au sein du protoplasme des polynucléaires neutrophiles :

Granulations absolument normales (G. N.) : rares, claires, peu réfringentes ;

Granulations douteuses (G. ±) : un peu plus grosses et de teinte plus sombre ;

Granulations toxiques (G. +) : abondantes, très foncées, assez grosses au sein d'un protoplasma tantôt normalement clair, tantôt d'une teinte « rose sale » ou presque violacée.

Granulations hypertoxiques (G. + +) enfin : très nombreuses, noires, laissant à peine entre elles d'espace libre où l'on peut voir un protoplasma entièrement violet foncé.

Avec un peu d'habitude, il devient très aisé de différencier ces quatre catégories de granulations et notre laborantine, Mme Martin, que nous tenons à remercier ici de sa collaboration, n'hésitait plus à les classer après s'être exercée sur un grand nombre de lames.

Notre manière de procéder est donc un peu différente de celle de MM. Benda et Urquia qui ne distinguent que des formules franchement normales, douteuses ou toxiques. Les résultats que nous avons obtenus sont évidemment ici moins simples et moins schématiques.

Chez les sujets *sains*, nous avons constaté de façon constante des granulations normales, douteuses et toxiques, mais jamais de granulations hypertoxiques.

Voici quelques formules typiques, entre beaucoup d'autres, recueillies parmi les médecins, étudiants et infirmières sains de notre service de Laennec.

SUJETS. AGE.	G ++	G. +	G. ±	G. N.
	p. 100	p. 100	p. 100	p. 100
Infirmières de 20-25 ans travaillant depuis longtemps au contact des tuberculeux.	0 0	25 41	54 22	21 37
Externes de 20-25 ans. Cuti-positive. Nouveaux arrivés dans le service.	0 0 0	3 10 12	5 16 20	92 74 68
Infirmières de 30-35 ans depuis longtemps en service de phtisiologie.	0 0	14 23	20 25	66 52
Médecins de 50-60 ans depuis longtemps en service de phtisiologie.	0 0	16 30	31 35	53 35

Ces taux sont, bien entendu, calculés sur au moins 300 à 400 polynucléaires neutrophiles.

On voit donc qu'il existe entre 3 à 30 p. 100 de granulations + chez ces sujets sains, si l'on excepte le chiffre de 41 p. 100 appartenant à une jeune infirmière, non tuberculeuse, mais en mauvais état général. Le nombre des granulations normales est très variable : il dépasse en règle 50 p. 100, mais pas toujours. Enfin, notons les taux particulièrement faibles en granulations + et ± des étudiants, moins au contact avec les tuberculeux.

La formule des granulations toxiques chez les tuberculeux en évolution est très différente, ainsi que nous avons pu le constater après M. Benda : le taux des granulations ++ dépasse ici ordinairement 30 à 40 p. 100.

Dans cette étude, nous avons considéré comme *normales* les formules où :

n'existe aucune granulation hypertoxique ;

les granulations + n'excèdent pas un taux de 30 p. 100 ;

Les granulations normales sont aux environs de 40-50 p. 100.

Sont considérées comme formules *douteuses* celles qui comprennent :

0 à 5 p. 100 de granulations ++ ;

30 à 50 p. 100 de granulations + ;

et, en général, plus de 50 p. 100 des autres granulations (± et N).

Enfin, sont classées *pathologiques*, les formules comportant :

plus de 5 p. 100 de granulations ++ ;

moins de 50 p. 100 de granulations N ou ±.

Il convient de souligner que, même parmi ces formules *pathologiques*, on ne retrouve jamais, dans ces cas de tuberculose stabilisée, des pourcentages de granulations hypertoxiques comparables à ceux des formes évolutives : les chiffres maximum obtenus ont été une fois 23 et une autre 12. De même que nous n'avons jamais obtenu, comme maximum de vitesse de sédimentation chez nos sujets, de chiffres dépassant 27 ou 22 millimètres la première heure, ou 54 et 44 la seconde, chiffres nettement inférieurs ici aussi à ceux que l'on constate au cours des phases évolutives de la maladie.

Rappelons, pour en finir avec ce chapitre, que ni l'accélération de la vitesse de sédimentation ni l'abondance des granulations hypertoxiques *ne sont des tests spécifiques de la tuberculose pulmonaire.* On les retrouve dans nombre d'autres états pathologiques (fièvre typhoïde, rhumatisme articulaire aigu, pneumococcies, cancer du poumon, etc.). Ces deux épreuves ne peuvent donc servir au diagnostic de la tuberculose : tout leur intérêt réside dans l'étude du pronostic de cette affection.

Critiques de la valeur des résultats obtenus.

La valeur des chiffres obtenus est-elle certaine ? Autrement dit, n'existe-t-il pas des causes momentanées de variation de ces nombres ? La fatigue, le surmenage, l'état de digestion, la période prémenstruelle chez les femmes provoquent une élévation des chiffres, mais dans des limites très étroites. Et nous ne pensons pas qu'il puisse s'agir là de causes d'erreur modifiant sensiblement les résultats : les écarts peuvent être de 2-3 millimètres pour la vitesse de sédimentation ; quant aux granulations des polynucléaires, nous ne savons pas encore suffisamment bien leurs variations en fonction de ces facteurs ; elles ne semblent pas être considérables.

Plus importante est la critique suivante : l'ignorance où nous sommes de l'état humoral antérieur de ces mêmes sujets, en pleine phase de tuberculose évolutive, ne nous interdit-elle pas de tirer des conclusions formelles au sujet de la signification des nombres normaux obtenus actuellement ? Nous ne possédons, en effet, que rarement des données de vitesse de sédimentation antérieures, mais jamais, et pour cause, de résultats de granulations toxiques. Nous ne pouvons que nous baser sur les chiffres que nous avons trouvés chez nos malades de salles présentant des lésions superposables à celles des cas étudiés ici.

Enfin nous ne pouvons pas ne pas être frappés par la diversité des valeurs obtenues : un cas de tuberculose bilatérale ulcéro-fibreuse ancienne, avec excavation du côté droit et séquelles de pleurésie gauche, présente, en plein processus ulcéreux, une vitesse de sédimentation normale : 3, 9, 38 ; cinq ans plus tard, lors d'une stabilisation expérimentalement vérifiée, les tests humoraux sont normaux, la vitesse de sédimentation à 5, 17, 66. C'est là, il faut le souligner, une exception.

Et dans la majorité des cas, on passe d'une vitesse de sédimentation au-dessus de 30-60 à une vitesse normale, tandis que les granulations, nettement pathologiques au début, redeviennent presque physiologiques.

Donc, il serait vain de donner une signification absolue à ces résultats hématologiques : en réalité, ils ne peuvent servir que d'appoint, de confirmation objective à un examen clinique non suffisamment démonstratif.

Classification des résultats obtenus.

1° Dans un premier groupe de faits jugés *satisfaisants*, nous pouvons distinguer :

Des cas parfaits : groupe A, dans lesquels vitesse de sédimentation et formule des granulations sont absolument normales, comprenant un peu plus de la moitié de nos cas (52 p. 100) ;

Des cas à peu près normaux : groupe B, où la vitesse de sédimentation est normale, mais la formule des granulations « douteuse ». Ce groupe comprend un quart des cas (24 p. 100).

C'est dire que les quatre cinquièmes environ de nos sujets stabilisés avaient des réactions hématologiques sensiblement revenues à la normale.

2° Dans quelques cas (16 p. 100), il s'agissait de formes à *résultats dissociés* où :

Tantôt la vitesse de sédimentation était normale, tandis que la formule des granulations était pathologique : *groupe C* ;

Tantôt, au contraire, alors que la vitesse de sédimentation était accélérée, la formule des granulations se montrait normale : *groupe* D.

3° Très rarement, dans moins de 1 cas sur 10, les deux formules étaient anormales : *groupe* E.

Ces résultats d'ensemble prouvent qu'en cas de tuberculose bien stabilisée les formules hématologiques redeviennent, en règle, parfaitement satisfaisantes (tableau I).

Tableau I. — **Résultats globaux.**

			p. 100
76 p. 100 de	cas parfaits : vitesse de sédimentation et granulations toxiques normales. Groupe A = 13 cas		52
	cas satisfaisants : vitesse de sédimentation normale ; granulations toxiques douteuses. Groupe B = 6 cas		24
16 p. 100 de discordance entre les deux tests...	Vitesse de sédimentation normale et granulations toxiques augmentées.	Groupe C = 2 cas	8
	Vitesse de sédimentation accélérée et granulations toxiques normales.	Groupe D = 2 cas	8
8 p. 100 de	cas peu satisfaisants : vitesse de sédimentation et granulations toxiques augmentées. Groupe E = 2 cas		8

Il nous a paru intéressant d'analyser avec minutie les facteurs qui auraient pu exercer une influence quelconque sur l'état « humoral » de ces anciens tuberculeux. Cette étude nous a permis, en même temps, de confirmer certaines données classiques du pronostic de la tuberculose pulmonaire en fonction de la précocité du traitement et de la rapidité de son efficacité.

Influence du sexe et de l'âge.

Sur le nombre à peu près égal d'hommes et de femmes que nous avons observés, il y avait un nombre double de femmes (4 contre 2) dont la formule hématologique n'était pas revenue à la normale, comme si le sexe masculin était plus favorisé dans sa guérison humorale. Faut-il voir là l'influence néfaste bien connue des périodes génitales sur le cours de la tuberculose des femmes ? Ou incriminer, tout simplement, le hasard du petit nombre de cas étudiés ?

Chose curieuse, *toutes* les tuberculoses pulmonaires ayant débuté avant l'âge de vingt-quatre ans (plus du tiers de nos cas) ont guéri complètement au point de vue hématologique ; tandis que celles des sujets entre vingt-quatre et trente-cinq ans conservent des stigmates humoraux deux fois sur cinq. Après trente-cinq ans, nous n'avons étudié qu'un seul cas, d'ailleurs normal.

Mêmes résultats si l'on considère l'âge de nos sujets au moment où l'on a recherché les tests sanguins de guérison : avant vingt-huit ans, tous les résultats (deux cinquièmes de tous nos cas) sont physiologiques ; entre vingt-huit et quarante ans, près de la moitié des réponses obtenues s'écartent des formules normales.

Enfin, les deux cas de quadragénaires observés sont tout à fait satisfaisants.

Résultats suivant la forme clinique de la tuberculose pulmonaire.

Il est impossible de mettre en parallèle, d'une façon absolue, l'étendue, l'évolutivité et la forme anatomo-clinique de la tuberculose avec les résultats humoraux après stabilisation. C'est ainsi que, par exemple, une forme bilatérale nodulaire diffuse « guérit » parfaitement, tandis qu'une atteinte discrète de deux sommets ou même une petite cavité isolée en parenchyme presque sain conserve des formules sanguines anormales longtemps après stabilisation.

Cependant, on peut dire en général que l'infiltrat précoce sous-claviculaire, la majorité des petites et moyennes cavités unilatérales (même en cas de bilatéralisation cavitaire

ultérieure), voire même les cavités bilatérales d'emblée à condition qu'elles siègent en parenchyme sain, sont les formes qui guérissent sans séquelles humorales.

De même, il nous a été impossible d'établir un parallèle entre ces tests humoraux et la durée de la phase bacillifère de la maladie. Ce fait est dû en partie à l'irrégularité des analyses pratiquées et surtout à la valeur toute relative que ces résultats présentent en raison de l'absence de tubages gastriques systématiques et d'homogénisations en série. C'est ainsi que dans un de nos cas à épreuves humorales peu satisfaisantes les bacilles n'avaient jamais été mis en évidence, malgré l'existence de lésions ulcéro-fibreuses typiques.

Notons cependant que la durée de la phase bacillifère excédait dix mois, trois ans et demi et quatre ans, dans la moitié de nos cas anormaux.

Résultats suivant la précocité et la rapidité d'efficacité du traitement adopté.

1° Les résultats humoraux ne paraissent pas dépendre de la précocité du traitement adopté : d'autre part que, sur ces 25 cas de tuberculoses solidement stabilisées, 13 cas, c'est-à-dire plus de la moitié, avaient été traités par pneumothorax moins de trois mois après constatation des lésions tuberculeuses, et 5 cas avaient été traités trois à six mois après la découverte de la maladie ; donc *près des trois quarts des cas guéris avaient été précocement soignés.*

2° Si la guérison « hématologique » ne paraît dépendre ni de la forme anatomo-clinique de la tuberculose, ni de la précocité du traitement, par contre il existe un *rapport étroit entre l'état humoral du sujet et les incidents survenus au cours du traitement.* (Tableau II.)

Les pneumothorax unilatéraux totaux d'emblée, les pneumothorax unilatéraux ou bilatéraux complétés par sections de brides, avec ou sans pleurésie, donnent des résultats toujours très satisfaisants.

Les formules dissociées s'observent soit après pneumothorax impossibles à compléter par section de brides, soit après pneumothorax insuffisamment efficaces (rechutes) ou prématurément symphysés, soit encore après pleurésie purulente ayant nécessité des lavages de plèvre et un blocage huileux.

Enfin, les deux seuls cas à formules franchement anormales avaient été traités par pneumothorax incomplet et impossible à compléter, compliqué de pleurésie précoce et fébrile.

Tableau II. — **Résultats suivant les incidents survenus au cours de la thérapeutique.**

	PNEUMOTHORAX unilatéral total d'emblée, efficace.	PNEUMOTHORAX bilatéral sans complications pleurales graves, vite efficace.	PNEUMOTHORAX unilatéral complété par section de brides, sans liquide.	PNEUMOTHORAX unilatéral, incomplet ou partiel, sans pleurésie fébrile.	PNEUMOTHORAX bilatéral compliqué de pleurésie grave ou avec oléothorax.	PNEUMOTHORAX unilatéral symphysé prématurément après section de brides.	PNEUMOTHORAX unilatéral, incomplet, compliqué de pleurésie fébrile.	PHRÉNICECTOMIE F. micronodulaire paucibacillaire.
Nombre total de cas.	2 cas.	3 cas.	7 cas.	6 cas.	3 cas.	1 cas.	2 cas.	1 cas.
Résultats parfaits....	2 cas.	3 cas.	6 cas.	2 cas.	2 cas.			1 cas.
Résult. satisfaisants.			1 cas.	2 cas.				
Résultats discordants.								
S. normales et G. T. augmentées.				1 cas.	1 cas.			
V. S. augmentées et G T. normales...				1 cas.		1 cas.		
Résultats peu satisfaisants							2 cas.	

la moitié des cas peu satisfaisants ayant été soumis à la collapsothérapie moins de trois mois après la découverte de la tuberculose.

Il nous paraît intéressant de souligner d'au-

Il apparaît donc que les stigmates humo-

raux ne persistent qu'à la suite de complications au cours de la collapsothérapie.

3° Existe-t-il un rapport entre les tests hématologiques et la *rapidité de disparition des bacilles après la collapsothérapie ?* Ici encore il faut émettre à propos de la valeur de la bactériologie les mêmes réserves que précédemment : 3 cas seulement ont été vérifiés par inoculation au cobaye des produits du tubage gastrique ; 2 cas par inoculation des crachats.

Il semble néanmoins que la disparition des bacilles ait été moins rapide dans les cas de formules dissociées ou anormales que dans les cas normaux : l'efficacité de la collapsothérapie ne s'est fait sentir dans la moitié de ces cas peu satisfaisants qu'après plus de dix mois de traitement (nous parlons de la disparition *définitive* des bacilles).

Notons que dans la majorité de nos observations l'expectoration est devenue stérile moins de trois mois après l'institution du ou des pneumothorax, mais que dans plus d'un dixième des cas elle ne l'est devenue définitivement qu'après plus d'un an. (Voir tableau III.)

Tableau III — **Résultats suivant la rapidité de disparition des bacilles de Koch après collapsothérapie.**

	NOMBRE total de cas.	FORMES SATISFAISANTES.		DISCORDANCE DES RÉSULTATS.		GROUPE E = cas peu satisfaisants.
		GROUPE A = cas parfaits.	GROUPE B = cas satisfaisants.	GROUPE C = V. S. normale et G. T. augmentées.	GROUPE D = V. S. augmentée et G. T. normales.	
Moins de 3 mois après collapsothérapie ...	15 cas = 60 p. 100	8 cas.	4 cas.		2 cas.	1 cas.
Entre 3 et 6 mois	3 cas = 12 p. 100	2 cas.	1 cas.			
Entre 1/2 et 1 an	4 cas = 16 p. 100	2 cas.	1 cas.			1 cas.
Entre 2 ans 1/2 et 6 ans	3 cas = 12 p. 100	1 cas.		2 cas.		

4° La relation entre l'état humoral du sujet et la précocité de sa reprise de travail ou d'activité normale (étude, ouvrages ménagers, sports) n'apparaît pas très clairement. Cependant, il y a lieu d'observer qu'en aucun cas la reprise d'activité n'a pu avoir lieu avant quinze mois chez les sujets conservant des formules sanguines non physiologiques, tandis que plus d'un tiers des anciens malades « humoralement guéris » avaient pu retourner à la vie normale moins d'un an après l'institution du pneumothorax.

La plupart des cas observés avaient pu retrouver leur activité normale entre douze à dix-huit mois après la création du pneumothorax (la moitié des cas), ou entre neuf et douze mois après collapsothérapie (un dixième des cas). Quelques-uns cependant n'ont pu reprendre leur travail qu'au bout de plusieurs années (trois à sept ans), sans que la solidité de leur guérison n'en ait paru plus faible.

Rapport entre les tests humoraux et l'ancienneté de la récupération sociale.

1° Les résultats des recherches sanguines paraissent tout à fait indépendants de l'ancienneté de la thérapeutique adoptée. C'est ainsi que chez des porteurs de pneumothorax ne datant que de dix-huit à trente mois, les formules sanguines peuvent se trouver déjà parfaitement normales ; au contraire, dans un de nos cas dont le pneumothorax était entretenu depuis onze ans, cette formule restait encore pathologique. (Il est vrai qu'il y avait eu des rechutes dans le moignon pulmonaire.)

2° On observe la même absence de parallélisme entre l'amélioration des formules sanguines et l'ancienneté de la disparition des bacilles : les formules anormales s'observent en effet après deux ans et demi à cinq ans de stérilisation de l'expectoration.

3° Il en est enfin de même, en ce qui concerne l'ancienneté de la reprise du travail, et l'on constate, par exemple, que d'anciens malades « remis en circulation » depuis deux, trois et même huit ans, conservent des stigmates humoraux, tandis que d'autres qui ont repris leur activité normale depuis moins de dix-huit mois ont retrouvé des formules hématologiques normales.

Notons que dans la très grande majorité de nos observations cette reprise de l'activité normale datait déjà de plus de dix-huit mois, lorsque nous les avons analysées.

Conclusions.

L'étude de la vitesse de sédimentation et de la formule des granulations des polynucléaires neutrophiles chez les anciens tuberculeux ayant repris leur activité sociale nous montre que :

1° Ces tests humoraux ne sont jamais franchement pathologiques et jamais comparables à ce que l'on observe dans les formes évolutives de la maladie ;

2° La vitesse de sédimentation est normale dans plus des quatre cinquièmes des cas, tandis que les granulations ne sont absolument physiologiques que dans 60 p. 100 des cas, ce qui semblerait indiquer que ce second test présente une plus grande sensibilité ;

3° Il apparaît que les hommes guérissent « humoralement » relativement plus souvent que les femmes ; de même que les très jeunes (moins de vingt-quatre ans) par rapport aux plus âgés ;

4° Les différences observées dans la qualité de résultats humoraux relèvent à peine de la forme anatomo-clinique et de l'étendue de la tuberculose initiale ; à peine de la durée de la phase bacillifère de la maladie. Elles ne dépendent guère de la précocité du traitement adopté, ni même souvent de la rapidité de l'efficacité de ce traitement.

Mais elles semblent liées assez étroitement avec les incidents survenus au cours de la collapsothérapie (pleurésie fébrile, symphyse prématurée, surinfection pleurale), surtout si celle-ci n'a pu être complétée par des interventions telles que section de brides par exemple.

5° Une fois la guérison humorale acquise, et elle l'est précocement, cette guérison persiste sans changement, après reprise d'un travail, même pénible ou prolongé. Au contraire, lorsque les formules sanguines, même après guérison clinique et récupération sociale, ne sont pas revenues à la normale, elles se maintiendront telles, quelle que soit l'ancienneté de la maladie.

C'est ce qui explique l'absence complète de rapports entre ces tests d'une part et l'ancienneté de la stérilisation bactériologique des crachats et de la reprise du travail d'autre part ;

6° La recherche de ces deux formules permet donc de s'assurer de la non activité des lésions anciennes et peut-être, dans une certaine mesure, de la qualité de la consolidation, en fonction des incidents de la collapsothérapie antérieure.

Ces résultats paraissent confirmer qu'il ne persiste pas de « stigmates hématologiques » chez les anciens tuberculeux solidement stabilisés. D'où l'intérêt de ces tests, dans les cas où l'examen clinique et radiologique du sujet n'apporte pas la certitude de sa stabilisation.

MAIGREUR HYPOPHYSAIRE ET THÉRAPEUTIQUE HORMONO-VITAMINIQUE

PAR

A. PATOIR et **J. de BRUX**

Médecin des Hôpitaux de Lille. — Chef de Clinique médicale à la Faculté de Toulouse.

Si le tableau de la maladie de Simmonds est désormais classique, il existe cependant des formes frustes, des formes atténuées, du syndrome de Simmonds. Il s'agit de maigreurs hypophysaires décrites par Bickel, où l'amaigrissement, l'aménorrhée, éléments essentiels du tableau clinique, sont susceptibles de guérir ou sont considérablement améliorés par l'opothérapie hypophysaire. Ces cas litigieux ont été depuis quelques années rapportés en grand nombre et, selon les tendances des auteurs, sont ou non attribués à une insuffisance hypophysaire ou à une anorexie mentale.

Il est vrai que la différenciation peut être infiniment délicate, pour ne pas dire impossible par le manque de test biologique indubitable. C'est ainsi que Cornil, puis Augier et Cossa, penchent en faveur d'une insuffisance hypophysaire, tandis que Stevenin et Gaube croient à une anorexie mentale qui déterminerait un état de dénutrition avancé se répercutant progressivement sur le système endocrinien.

Quant à Lœper et Fau, qui se sont attachés à distinguer nettement la maladie de Simmonds et l'anorexie mentale vraie, ils considèrent les formes dites « atténuées » de la maladie et montrent qu'il s'agit là plutôt de maladie par carence avec troubles psychiques importants, aménorrhée et abaissement du métabolisme de base guérissant toujours par la réalimentation ; et ces auteurs refusent de les classer sous le terme de « maigreur hypophysaire » ou de « formes frustes de la maladie de Simmonds ».

A la suite de ces discussions d'où ressortent des tendances si différentes, il nous a paru intéressant de rapporter une observation qui peut avoir une valeur thérapeutique, sans avoir la prétention de trancher un pareil débat.

L'un de nous est appelé à voir, le 15 février 1938, dans un dispensaire de Toulouse, une malade, B... Augustine, âgée de trente-six ans, n'ayant aucun antécédent pathologique, mariée, mère d'un enfant âgé de douze ans en excellente santé.

En 1936, cette femme avait commencé à maigrir, à présenter une asthénie de plus en plus marquée, à se plaindre de troubles digestifs, pesanteurs, ballonnements après les repas, constipation suivie de débâcles diarrhéiques. Elle avait été traitée par des médications différentes : pansements gastriques et intestinaux divers, cholagogues, etc., et mise à un régime assez sévère : légumes, pâtes, fruits cuits, viandes grillées, etc. Malgré quoi, les troubles digestifs persistaient, l'amaigrissement s'accentuait de plus en plus.

Depuis mai 1937, aménorrhée totale, augmentation de tous les troubles digestifs avec vomissements pituiteux, fatigabilité et asthénie de plus en plus importante, frilosité, hypothermie, amaigrissement énorme : cette femme avait, en dix-huit mois, passé de 45 à 32 kilos.

A l'examen, c'est une femme de petite taille, d'une maigreur remarquable ; tout effort même minime paraît la fatiguer extrêmement. Elle raconte son histoire de façon très objective et ne paraît nullement présenter un terrain psychique, elle regrette de n'avoir plus la force de s'occuper des siens, de son ménage et d'être une charge pour son mari.

L'examen somatique est négatif : aucune lésion pulmonaire, ni clinique, ni radiologique, ni lésion viscérale d'aucune sorte. Mais la tension artérielle est de 7 1/2 — 5. La peau est sèche et les sourcils sont rares. Il n'y a pas de chute des poils pubiens ou axillaires. Nous pensons alors à une maigreur hypophysaire et le métabolisme de base montre une diminution de 26 p. 100. Le test d'Aron n'a pu être pratiqué.

Nous soumettons cette malade à un régime alimentaire normal, et à une médication endocrinienne double :

Injection de lobe antérieur d'hypophyse à raison de 2 injections intramusculaires par semaine jusqu'à concurrence de 8 ampoules (antélobine Byla), suivie de 8 injections intramusculaires d'extraits pluriglandulaires. Cette médication est continue ainsi pendant deux mois, de mars à fin mai 1938.

Nous revoyons cette malade à cette époque et nous constatons une très légère amélioration : le poids est remonté de 4 kilos, les troubles digestifs se sont atténués sans avoir complètement disparu, les vomissements ont en particulier cessé complètement, mais les pesanteurs et les ballonnements surviennent encore par intermittences; la fatigabilité excessive et l'asthénie sont toujours aussi importantes. La tension artérielle est à 8-5 1/2, l'aménorrhée persiste. Le métabolisme de base est toujours de — 26 p. 100.

Nous laissons cette malade sans traitement pendant un mois, et, à mi-juin 1938, alors que son état demeure absolument identique, nous la soumettons à la vitaminothérapie polyvalente sous forme de « Nestrivit Roche » et de « Laroscorbine » en ingestion régulière, deux fois par jour (1).

Quelle ne fut pas notre surprise quand, à la fin de septembre 1938, nous vîmes revenir cette malade complètement transformée, méconnaissable, ayant en quatre mois récupéré 10 kilos; son poids, en effet, était passé de 36 à 46 kilos. Tous les troubles digestifs avaient disparu, l'asthénie et la fatigabilité n'étaient plus qu'un souvenir. Sa tension artérielle était de 12-8. Seule demeurait une aménorrhée rebelle.

Nous continuâmes la vitaminothérapie et revîmes cette malade en décembre 1938. L'amélioration persistait, elle avait retrouvé toute son activité, sa gaîté. Sa tension artérielle était de 11 1/2-8 et son métabolisme de base était aux alentours de la normale — 3 p. 100.

Nous décidâmes alors de pratiquer une série d'injections d'hormones gonadotropes, pour essayer de faire réapparaître les règles : une première série d'injections intramusculaires d'hormone n'amena qu'une augmentation de volume des seins, une douleur lombaire, sans apparition du flux menstruel.

Le mois suivant, environ à la même époque que la fois précédente, nouvelle série de 4 injections d'hormone et, cette fois, apparition des règles. Nous pratiquâmes encore une fois cette hormonothérapie : les règles continuèrent d'apparaître normalement.

Nous revîmes cette malade en mai 1939, son état général était excellent, sa tension artérielle se maintenait à 11 1/2-7 1/2, les règles étaient régulières, le poids était de 47 kilos ; il n'y avait plus trace de ses troubles digestifs et de son asthénie. Son méta-

(1) Nous remercions la Maison Hoffmann-Laroche, qui nous a abondamment fourni en vitamines.

bolisme basal était normal. Nous avons appris que cette malade présentait, en décembre 1939, une grossesse de cinq mois et elle a accouché, au début d'avril 1940, d'un enfant bien constitué. Son état demeure excellent et on peut la considérer comme pratiquement guérie.

Il nous a paru intéressant de rapporter l'histoire de cette malade. Il est évident qu'elle ne peut être classée « maladie de Simmonds typique ». Il manque un certain nombre de caractères, entre autres les troubles des phanères, en dehors d'une raréfaction très discrète des sourcils, mais il n'en reste pas moins que le tableau présentait une analogie frappante avec le syndrome de Simmonds : énorme amaigrissement, troubles digestifs marqués, asthénie, abaissement de la tension artérielle et du métabolisme de base. Il manque, en outre, à notre observation, le test hypophysaire d'Aron.

Stévenin et Gaube considèrent l'amaigrissement, la chute de la tension artérielle, les troubles génitaux et l'abaissement du métabolisme de base comme une conséquence banale de l'hypo-alimentation chez des psychopathes avérés. Il est évident que le régime suivi pendant dix-huit mois par notre malade avait influé sur son état général et augmenté les troubles fonctionnels. Mais les troubles apparus les premiers furent les troubles digestifs, l'asthénie et l'amaigrissement, et en aucune façon cette malade ne pouvait être considérée comme une psychique. On peut donc d'emblée éliminer l'anorexie mentale.

Reste donc à envisager l'hypothèse émise par Lœper et Fau qui, considérant certaines maigreurs hypophysaires, montrent qu'il s'agit d'une maladie par carence ; et les malades guérissent de tous leurs symptômes par une réalimentation progressive.

Or notre malade n'a pas guéri par la réalimentation. Il a été nécessaire de faire de l'hormonothérapie et de la vitaminothérapie, pour obtenir la cessation des troubles et le retour à la normale. Peut-on alors, d'emblée, écarter le diagnostic de maigreur hypophysaire ?

Nous voyons quelle difficulté il y a à placer notre observation dans un cadre nosologique bien tranché et combien la pathologie endocrinienne peut présenter de nuances cliniques. Il ressort cependant deux faits importants qui vont nous permettre une interprétation.

Ce sont d'abord un ensemble de signes qui rappellent de façon presque absolue l'insuffisance hypophysaire de type Simmonds. Ensuite, le succès inespéré obtenu par la vitaminothérapie suivant de près un traitement antéhypophysaire et pluriglandulaire. Ne peut-on donner le nom d'insuffisance hypophysaire qu'à des cas bien individualisés de maladie de Simmonds, arrivés à une période avancée de cachexie et se terminant par la mort ?

Il est certain qu'avant d'en arriver à ce stade les malades présentent des signes discrets, comme ceux de notre malade, dont la connaissance plus approfondie permettrait de déceler plus tôt l'origine endocrinienne et d'appliquer un traitement d'autant plus efficace qu'il serait plus précoce. Il nous semble indiscutable qu'il existe des formes atténuées, des formes de maigreur hypophysaire décrites par Bickel, et nous rangeons parmi ces formes l'observation que nous avons rapportée.

Mais, du point de vue thérapeutique, l'hypothèse émise par MM. Lœper et Fau, faisant de ces maigreurs une maladie par carence, semble trouver sa preuve dans l'histoire de notre malade et il nous semble que les deux hypothèses ne sont pas incompatibles. Bien au contraire, elles prennent l'une par l'autre plus de force et plus de poids.

Abderhalden considère que les vitamines agissent sur les glandes endocrines et « une vitamine et une hormone peuvent se compléter dans leurs actions individuelles en qualité de synergistes », écrit von Euler.

L'hypothèse selon laquelle il existerait une action synergique hormone-vitamine si elle n'est pas démontrée est plausible, et von Euler ne propose-t-il pas de les grouper sous le nom générique d' « ergones » ? Comment alors interpréter l'histoire de notre malade ?

L'insuffisance hypophysaire, ayant déterminé des symptômes bien connus : amaigrissement, asthénie, troubles digestifs, abaissement de la tension artérielle et du métabolisme de base, aménorrhée, est encore augmentée par le régime plus ou moins carencé. L'hormonothérapie hypophysaire associée à une hormonothérapie pluriglandulaire pour permettre la reprise efficace des corrélations hypophyso-endocriniennes n'a abouti qu'à un demi-succès, tandis que la vitaminothérapie semble avoir remporté la guérison absolue.

Peut-on dire que les seules vitamines eussent réussi aussi pleinement ? Nous ne le pensons pas ; et ne peut-on interpréter ainsi les faits : l'hormonothérapie a stimulé les fonctions endocriniennes, réalisant une véritable action de mordançage permettant l'utilisation des vitamines apportées à l'organisme et qui, ainsi, ont agi synergiquement.

De là à faire de la maladie de Simmonds une maladie par carence, il n'y a qu'un pas : les maigreurs hypophysaires, ou les formes atténuées de la maladie, ne correspondraient-elles pas à une avitaminose au stade réversible (sans que nous puissions dire s'il y a précession de l'insuffisance fonctionnelle de l'hypophyse sur la carence), tandis que la maladie de Simmonds typique aboutissant à la cachexie et à la mort ne serait-elle pas la forme irréversible de l'avitaminose ?

Ceci est du domaine de l'hypothèse pure. Il n'en demeure pas moins des faits cliniques qui ont abouti, par la double action hormono-vitaminique, à la guérison d'un ensemble de symptômes qui ressemblaient étrangement au début d'une maladie de Simmonds.

ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES

LA SULFAMIDOTHÉRAPIE LOCALE

PAR

P. LANCE

La conception listérienne ne se limitait pas à l'antisepsie opératoire : son but essentiel était d'arriver à la désinfection des plaies, à leur stérilisation par les agents chimiques. La vaste expérience de la guerre de 1914-18 devait consacrer la faillite des antiseptiques, malgré les essais faits avec les produits les plus divers, hypochlorites, alcools, eusol, bismuth, etc., malgré les résultats parfois magnifiques de la méthode de Carrel, où le rôle mécanique du lavage continu de la plaie l'emporte sur le rôle antiseptique de la solution de Dakin. Ce qui domine le sort d'une plaie, c'est la qualité vitale du terrain inoculé, c'est la mise à plat en tissus sains : « Le premier des agents antiseptiques est le bistouri, qui fait l'étalement en surface de toute la partie traumatisée. » (Leriche.)

Il semble que, depuis la découverte des sulfamides, la grande idée listérienne pouvait reprendre une place prépondérante dans le traitement de l'infection. Mais on devait se demander si les produits organo-soufrés, si remarquablement actifs contre les bactériémies à méningocoques, streptocoques, etc., conservaient le même pouvoir lorsqu'il existait un foyer infecté localement, autrement dit si une sulfamidothérapie locale était possible. Comment est-elle réalisable ? Quels sont ses résultats et ses indications ? Telles sont les questions auxquelles il convenait de répondre.

Il semble que ce soit aux chirurgiens américains Jensen, Jonshrud et Nelson que l'on doive l'idée d'appliquer localement des sulfamides dans les plaies infectées des membres. Ces auteurs et, en France, Nitti et Bovet, Legroux et ses collaborateurs étudient expérimentalement les conditions et les possibilités de ce mode d'application des sulfamides.

Il fallait établir un premier point, l'innocuité des sulfamides vis-à-vis des différents tissus : or le 1162 F en application locale, même à la dilution de 1/1 000, n'a pas d'influence sur le développement des cultures de tissu (Julius et Wolff), ce qui le rend supérieur à tous les antiseptiques connus qui se montrent nocifs à des dilutions très inférieures. Même à des doses plus fortes, le sulfanilamide ne s'est pas montré irritant pour différents tissus. Quel que soit le mécanisme exact de l'action du médicament, les auteurs admettent actuellement avec Legroux que son action est essentiellement bactériostatique, ce qui l'oppose d'ailleurs au rôle destructeur plus ou moins brutal des antiseptiques chimiques qualifiés de bactéricides. En suspendant la division bactérienne, le sulfamide retarde, pour un certain temps, le développement de l'infection locale.

Ces deux notions, innocuité vis-à-vis des tissus, action bactériostatique *in vitro*, justifiaient les tentatives d'une antisepsie locale des plaies.

Jensen et ses collaborateurs ont montré, expérimentalement et *in vivo*, que les cristaux de sulfanilamide déposés sur une plaie se dissolvent lentement ; le produit n'est guère rencontré dans la grande circulation avant la sixième heure. Pendant ce temps, théoriquement tout au moins, le sérum, l'hématome et les tissus avoisinant la plaie sont saturés d'une solution de sulfamide à 8 p. 100, ce taux représentant la solubilité du produit à la température du corps humain.

Restait à établir la meilleure voie d'introduction. Jensen, Jonshrud et Nelson montrèrent la supériorité de l'introduction *in situ* sur la voie parentérale de la façon suivante : 27 fractures

de côtes furent faites sur des cobayes et infectées par des cultures de staphylocoques dorés ; fermeture des téguments. Une première série témoin ne reçut aucun traitement : il y eut 71,4 p. 100 d'infection sans mortalité. Une deuxième série reçut 0gr,5 *per os* : 80 p. 100 d'infection et 20 p. 100 de mort. Dans une troisième série, on appliqua localement 0gr,5 de sulfamide : 20 p. 100 d'infection.

On peut en conclure, avec les auteurs américains, que, dans les plaies infectées par un germe virulent, la présence *in situ* à haute concentration de sulfamide augmente suffisamment les possibilités de défense locale pour enrayer l'infection dans 80 p. 100 des cas.

La supériorité de l'application locale tient surtout à la possibilité de maintenir des concentrations élevées pendant un certain temps. Or ce fait est indispensable à l'action du médicament pour les deux raisons suivantes : la première tient à la composition du milieu nutritif de la plaie qui est particulièrement riche en peptones (Flemmings), et il semble bien, d'après les travaux de Fiels et Woods, que certaines solutions de peptones dégradées pourraient inhiber partiellement l'action bactériostatique du produit (action antisulfamide de Woods).

La deuxième raison réside dans l'accoutumance de certaines espèces microbiennes vis-à-vis du médicament. Il faut donc frapper fort d'emblée, comme l'a souligné Tréfouel, c'est-à-dire obtenir des concentrations très élevées au siège même de la pullulation microbienne.

Cependant, il ne semble pas qu'il faille rejeter systématiquement le traitement *per os* ; les recherches expérimentales de Nitti et Legroux sur les plaies infectées chez cobaye et lapin ont montré toutes les possibilités du traitement combiné local et général : le traitement buccal constitue, en effet, un adjuvant précieux pour maintenir, après l'intervention chirurgicale, les concentrations optima dans la circulation générale afin de prévenir une invasion bactérienne toujours possible.

Un certain nombre de résultats cliniques ont confirmé ce que l'expérimentation pouvait faire espérer.

Citons tout d'abord la statistique de Jensen, Jonshrud et Nelson, qui, sur une série de 39 fractures compliquées et 2 luxations ouvertes traitées par nettoyage chirurgical suivi de sulfamidation locale et d'immobilisation, n'ont aucune infection locale primitive; dans 2 fractures du tibia, une ouverture secondaire accidentelle entraîna une infection secondaire. Parallèlement, une deuxième série de 94 fractures ouvertes traitées par les mêmes procédés chirurgicaux mais sans sulfamidation locale se compliquent d'infection secondaire dans 27 p. 100 des cas, et de 7 cas de gangrène gazeuse, dont 5 durent subir l'amputation.

Il était particulièrement intéressant d'appliquer cette méthode aux plaies de guerre, dont on sait qu'elles sont constamment le siège d'une flore microbienne abondante et particulièrement virulente par suite des conditions chimiques locales, réalisées par la cytolyse du foyer traumatisé. Une importante discussion s'est déroulée récemment devant l'Académie de chirurgie, afin de permettre aux différents chirurgiens français de venir confronter les résultats d'une expérience courte, mais poursuivie, par certains, dans des conditions suffisantes pour en tirer profit. Dans l'ensemble, tous les auteurs, sauf un, s'accordent à reconnaître que les résultats ont été très satisfaisants.

C'est ainsi que, sur 108 cas de plaies infectées par des anaérobies traitées après excision chirurgicale par pulvérisation de sulfamide *in situ*, il n'y eut à déplorer aucun cas de gangrène gazeuse (R. Monod). Les constatations bactériologiques faites par Claisse montrent que la présence du 1162 F hâterait le nettoyage bactériologique en amenant, dès le quatrième jour, une flore banale, tandis que le *Perfringens* et les autres anaérobies disparaissent. Semblables constatations existent après un parage chirurgical correct, mais se produisent plus tardivement. De même 40 blessés opérés et ayant subi une sulfamidation locale guérissent sans incident, sauf 5 d'entre eux, pour lesquels une faute de thérapeutique chirurgicale explique l'échec (d'Allaines et Cuny).

Il apparaît que pour les plaies fraîches, la sulfamidation locale donne au parage chirurgical immédiat des suites opératoires d'une simplicité inhabituelle. Deux autres catégories de blessés sont également intéressantes à considérer. Certains ont subi une application locale de sulfamide très précocement et avant tout traitement chirurgical ; d'Allaines et Cuny, Basset et Larget, Desplas, qui ont eu l'occasion de recevoir plusieurs de ces blessés entre le deuxième et le cinquième jour, ont remarqué le bon aspect des plaies « qui étaient sèches, sans gonflement, sans infection ni fièvre ».

Enfin, même appliqué sur des plaies déjà anciennes et suppurées, le 1162 F paraît conserver quelque action ; sous le couvert de son action bactériostatique, Desplas a traité ces plaies, comme des lésions fraîches, par de larges excisions, conduites de façon à obtenir une plaie rouge et saignante permettant, au bout de quelques jours, une suture secondaire.

Au demeurant, si la sulfamidothérapie locale ne dispense pas du parage chirurgical des plaies qu'on doit accomplir avec la même minutie et la même précocité que par le passé, du moins n'en constitue-t-elle pas moins un adjuvant sérieux, en particulier lorsque, pour des raisons matérielles ou d'état général du blessé, on ne peut faire immédiatement le traitement chirurgical de celles-ci.

Les arthrites purulentes, quel que soit le germe en cause, paraissent également susceptibles de tirer grand bénéfice de cette méthode. L'injection intra-articulaire s'est révélée active dans nombre de cas rebelles aux sulfamides introduits par la voie buccale ; l'action est rapide, ramenant l'évolution à quelques jours au lieu de plusieurs semaines, et surtout elle permet d'éviter une arthrotomie. C'est ainsi que Boissonat, colligeant quelques observations publiées en France, constate que, sur 8 cas d'arthrites purulentes traitées par simple injection intra-articulaire, 7 évoluèrent vers une *restitutio ad integrum* sans autre traitement ; pour une seule, l'arthrotomie fut nécessaire.

Comment faut-il appliquer la sulfamidothérapie locale ?

De tous les corps organo-soufrés, le plus efficace est, pour des raisons chimiques mises en évidence par Tréfouel, le 1162 F : le dagénan est moins soluble et aurait déterminé des accidents, très superficiels d'ailleurs, de nécrose (d'Allaines et Cuny).

Presque tous les auteurs ont associé application locale et administration buccale, cette dernière permettant de prolonger la présence du médicament dans la circulation générale, aussi longtemps qu'on l'estime utile

Localement, le sulfamide est mis soit en poudre, soit par pulvérisation, technique permettant une meilleure répartition du produit ; dans les trajets fistuleux ou les sétons, il est commode de mettre un crayon. La dose habituellement employée est de 10 à 15 grammes, mais Legroux estime que l'on peut atteindre 25 à 30 grammes dans certaines plaies importantes ; l'absorption ne s'y fait pas d'une façon homogène, ce qui diminue les risques d'une absorption massive.

Dans les articulations, l'injection du produit sera précédée d'une évacuation du pus ; on ne dépassera jamais 1 gramme par injection, et l'on aura soin d'éviter une concentration trop forte du liquide; sinon on peut observer des phénomènes douloureux (Costes). On répétera les injections quotidiennement jusqu'à chute de la température (Boissonat).

Bien que ces traitements locaux n'aient donné lieu à aucun accident, il importe cependant de surveiller avec soin la concentration du produit dans le sang et son élimination dans les urines : le titrage dans le sang doit être effectué dès la dix-huitième heure, la courbe de concentration passant à ce moment-là par un maximum (Jensen).

Il est actuellement impossible de vouloir délimiter les indications de la sulfamidothérapie locale. Si l'on s'en tient aux faits déjà bien établis, on voit que toute la chirurgie des traumatismes ouverts doit en tirer bénéfice, ainsi que les arthrites purulentes.

En chirurgie viscérale, Lockwood, dans les péritonites, Garlock et Seley, dans la chirurgie du côlon et du rectum, ont utilisé avec succès l'administration *per os* ; la puissance d'absorption du péritoine rend évidemment l'application locale plus dangereuse, mais son efficacité paraît indéniable si l'on en juge par l'observation de J. Gosset et Boutron concernant une péritonite secondaire à une plaie de l'abdomen. Quelques auteurs ont rapporté également des observations heureuses de pleurésies purulentes traitées par injections intrapleurales.

Rappelons, d'autre part, que les sulfamides en solution alcoolique agissent aussi sur les infections épidermiques à streptocoques telles que l'impétigo et les parakératoses streptococciques (Milian) ; enfin, Lapinay et Sézary ont obtenu d'excellents résultats sur le chancre mou par le saupoudrage quotidien avec du 1162 F ; la guérison complète est obtenue du troisième au huitième jour (Sézary).

Bibliographie.

Académie de chirurgie, Séances de novembre et décembre 1940, t. LXVI. Communications de MM. Tréfouel, Legroux, Desplas, R. Monod et Claisse, d'Allaines et Cuny, Bréchot, J. Gosset et Boutron, Lenormant, etc.

BUTTLE, *The Lancet*, t. XIX, 11 mai 1940, p. 890.

BOHLMANN, *J. Med. American Assoc.*, t. CIX, 1937, p. 254.

BOISSONAT, *Thèse Paris*, 1940.

FLEMMINGS, *J. path. et bact.*, t. L, p. 69, janvier 1940.

JENSEN, JONSHRUD, NELSON, *Surgery*, t. VI, juillet 1939.

LEGROUX, *Mémoires Acad. de chirurgie*, t. LXVI, séance du 17 avril 1940.

LOCKWOODS, *S. Clin. North America*, t. XIX, décembre 1939.

NITTI, *Académie de médecine*, séance du 21 novembre 1939.

SÉZARY, *Presse médicale*, n° 76, 11 octobre 1939.

YVONNEAU, *Thèse Paris*, 1940.

WOLFF et JULIUS, *Bruxelles médical*, 16 avril 1938.

Le Gérant : Dr ANDRÉ ROUX-DESSARPS. 5193-39. — Imprimé en France, à l'Imprimerie CRÉTÉ, CORBEIL.

REVUE ANNUELLE

LA TUBERCULOSE EN 1941

PAR

P. LEREBOULLET,
M. BARIÉTY et H. GAVOIS

Les circonstances, qui, dans bien des domaines, ont limité cette année l'activité des chercheurs, n'ont pas diminué la richesse et la qualité des travaux phtisiologiques. La *Société d'études scientifiques de la tuberculose*, dont la séance du 18 novembre avait précédé de peu le numéro spécial de 1940, a repris le rythme régulier de ses séances et d'intéressantes discussions y ont été poursuivies. Ces jours derniers, les rapports de MM. Sergent et Turpin sur le rôle du terrain dans le développement et l'évolution de la tuberculose apportaient de nouveaux documents sur la question et étaient la source d'un important débat dont il sera parlé dans ce journal. Il suffit, par ailleurs, de feuilleter les diverses publications médicales et biologiques pour se rendre compte du nombre et de la valeur des articles consacrés aux multiples aspects du problème tuberculeux. Pathologie générale, bactériologie, clinique, thérapeutique, problèmes médico-sociaux, tout a été évoqué au cours de l'année 1940. Il nous serait impossible, vu la place limitée dont nous disposons, de donner ici le résumé, même sommaire, d'une production aussi riche. C'est pourquoi, laissant à regret maint travail d'un intérêt pourtant certain, nous avons volontairement limité cette revue à quatre sujets: *la virulence du bacille de Koch ; le problème des réinfections tuberculeuses ; le dépistage et le pronostic de la tuberculose* ; enfin quelques questions *thérapeutiques* d'actualité. Sans doute, cette fois encore, nous ne pouvons aborder la question, pourtant plus que jamais au premier plan, de la lutte sociale contre la tuberculose. Mais elle nous entraînerait à de trop longs développements; au surplus, elle a sa place dans ce numéro. Nos lecteurs y liront avec plaisir et profit l'étude dans laquelle M. E. Rist expose ce que, selon lui, doivent être et les préoccupations et l'action du médecin quand il considère le malade en fonction de sa famille. Cette étude très personnelle de ce qu'est et de ce que doit être la *vie familiale du tuberculeux* est un intéressant et souvent émouvant chapitre de médecine sociale. Nous faisons plus loin allusion à une question, elle aussi d'ordre social, la *réadaptation du tuberculeux au travail*, qui est et sera, lors du redressement de notre pays, d'une particulière actualité. Nos lecteurs trouveront aussi dans ce numéro les précisions que nous apporte annuellement M. G. Poix sur les *sanatoriums* dont peuvent actuellement disposer les malades tuberculeux, sanatoriums dont récemment M. Robert Clément, une fois de plus, montrait les avantages et la nécessité, malgré les critiques qui ne leur sont pas ménagées (*Presse médicale*, 25-28 décembre 1940). De même, M. Vitry apporte une importante et utile contribution à l'étude des réformes pour tuberculose.

Si tous les articles qui devaient être groupés dans ce numéro n'ont pas trouvé place, du moins avons-nous pu déjà publier (*Paris médical*, n° 4, 30 janvier 1941) celui fort suggestif de M. Troisier et de Mlle de Neyman sur les *tests hématologiques de guérison de la tuberculose*; cette étude ouvre un chapitre nouveau en montrant comment certaines constatations hématologiques, sans avoir de valeur absolue, peuvent servir d'appoint de confirmation objective à un examen clinique non suffisamment démonstratif. Les articles des professeurs Marfan et Sergent apportent sur la question si actuelle des réinfections ou des surinfections tuberculeuses une claire et utile contribution que facilite leur longue expérience de ces problèmes. M. Courcoux fait également profiter nos lecteurs de ses multiples constatations sur la tuberculose et son évolution aux divers âges de la vie.

I. — LA VIRULENCE DU BACILLE DE KOCH.

Au sens strictement pastorien du mot, la virulence est l'aptitude que possède un germe à se multiplier *in vivo* — ce parasitisme étant considéré comme l'élément générateur essentiel du trouble morbide

La connaissance des « toxines » vint enrichir secondairement la notion du « pouvoir pathogène » d'un germe donné, en montrant qu'il était dû à la conjonction de la « virulence » et du « pouvoir toxigène ».

Pour le bacille de Koch, le pouvoir pathogène résulte d'un double processus : 1° la dispersion du germe dans l'organisme ; 2° les lésions tissulaires locales provoquées par les endotoxines des corps microbiens.

C'est cette virulence — au sens pourrait-on dire élargi — qui était à l'ordre du jour de la Conférence internationale qui devait se tenir à Berlin en septembre 1939, et qu'étudient trois rapports de MM. A. Boquet, A. Saenz et J. Nedelkovitch publiés dans les numéros 9 et 10 de la *Revue de la tuberculose* (18 novembre 1939, p. 1011 et 1030 ; 17 février 1940, p. 1170).

La détermination de la virulence spécifique des bacilles humains et bovins, surtout quand il

s'agit de souches anciennes, sera facilitée par l'*inoculation intraméningée* au lapin. La mesure de la virulence se fait en inoculant au cobaye, par voie sous-cutanée, des doses décroissantes. Il existe, entre les diverses souches, des variations naturelles de virulence. L'étude des souches lupiques montre que c'est la peau nue de l'homme qui se prête le mieux à l'atténuation du bacille de Koch (Griffith) et souligne ainsi le rôle des facteurs biochimiques locaux. Des souches entretenues depuis longtemps *in vitro* et dont la virulence paraissait stabilisée peuvent faiblir peu à peu sous des influences indéterminées. L'expérience du B. C. G. a d'ailleurs montré depuis longtemps qu'il était possible d'atténuer *in vitro* la virulence de certains bacilles en les repiquant avec assez de persévérance sur un milieu convenable, et que les souches ainsi affaiblies ne pouvaient plus récupérer leur virulence originelle. Fait capital : les variations étendues et stables de la virulence s'accompagnent de modifications quantitatives et même qualitatives de la composition chimique des germes — sans qu'il existe d'ailleurs de relation entre la toxicité des tuberculines et la virulence des bacilles qui élaborent cette substance (A. Borrel, Boez et de Coulon). Cependant des bacilles atténués se montrent inférieurs aux bacilles normaux quant à l'intensité et quant à la durée de l'allergie qu'ils confèrent (exemple du B. C. G.).

Un simple artifice de préparation et d'inoculation (bacilles tués, enrobés dans de la paraffine solide, selon la méthode de E. Coulaud, ou enrobés dans l'huile de vaseline et injectés par voie testiculaire selon la technique de Saenz et Canetti) suffit pour promouvoir des bacilles acido-résistants saprophytes au rang de bacilles tuberculigènes et pour conférer aux bacilles morts un pouvoir pathogène. « Il s'ensuit que la virulence, c'est-à-dire la végétabilité *in vivo*, considérée jusqu'ici comme un caractère essentiel, ne représente, en réalité, qu'un facteur secondaire du pouvoir pathogène des bacilles tuberculeux » (Boquet). En d'autres termes, « le pouvoir pathogène du bacille tuberculeux est donc lié aux propriétés chimiques et physico-chimiques du constituant bacillaire même, et non aux phénomènes biologiques — nutrition, reproduction — dont le bacille vivant est le siège » (Saenz). Ainsi s'avère une spécificité inhérente à la constitution chimique du corps bacillaire. Et, restituant au terrain une partie du rôle dont les rapides progrès de la bactériologie l'avaient jadis déchu, on peut entrevoir aujourd'hui que la gravité éminemment variable de la maladie tuberculeuse résulte des qualités, physico-chimiques elles aussi, qu'un tissu et qu'un organisme opposent à l'action locale de ces produits spécifiques d'origine bactérienne.

Telle est l'importante notion de biologie générale qui se dégage des rapports que nous venons d'analyser.

Des autres communications qui eurent lieu à la même séance de la « Société d'études scientifiques », tirons quelques notions intéressantes : l'*absence de parallélisme entre la gravité du cas clinique et le degré de virulence du germe causal* (Bezançon, P. Braun, A. Meyer et Péronnet) ; la *variabilité de la virulence*, dès que l'on multiplie les lapins en expérience pour étudier les bacilles de Koch isolés chez le chimpanzé (Troisier et J. Sifferlen) ; la possibilité, par les *radiations ionisantes*, de provoquer des altérations sélectives sur le bacille de Koch (suppression de la virulence pour l'animal et des fonctions de reproduction, conservation de la respiration), et d'obtenir ainsi des bacilles vivants mais non virulents, réalisant les meilleures conditions théoriques pour obtenir la vaccination antituberculeuse (H. R. Olivier et P. Bonet Maury) ; la *rareté, en France, des tuberculoses humaines à bacille bovin* (Saenz).

Rapprochons de ces recherches bactériologiques les intéressantes constatations faites récemment par Madeleine Odru-Trocmé et A. Bieto sur une cause d'erreur importante et trop peu connue, susceptible de fausser les résultats de l'examen bactériologique des expectorations et des liquides pathologiques : *les bacilles acido-résistants de l'eau et spécialement du tartre des robinets.* Les auteurs montrent que la pratique de l'homogéinisation des crachats en série chez un sujet quelconque peut amener la constatation de bacilles acido-résistants en imposant à tort pour une tuberculose. Ceux-ci viennent de l'eau du robinet et, en en grattant et en étalant le tartre, on y trouve une véritable culture de bacilles acido-résistants impossibles à distinguer des bacilles de Koch par leurs caractères morphologiques. Cette cause d'erreur a déjà été maintes fois relatée depuis les premières constatations de Brem en 1909, mais ce nouveau mémoire, mettant en garde les médecins contre elle et montrant la nécessité de recueillir les crachats dans un récipient propre et bien essuyé, et de ne pratiquer l'homogéinisation qu'après avoir examiné les robinets, et en employant de préférence les robinets d'eau chaude (le plus souvent indemnes), mérite d'être lu et retenu (*Presse médicale*, 14-17 août 1940).

II. — LE PROBLÈME DES RÉINFECTIONS TUBERCULEUSES.

Depuis quelques années, un changement notable s'est manifesté dans notre façon de comprendre chez l'homme le cycle évolutif de l'infection tuberculeuse.

Il y a dix ans, les idées classiquement reçues depuis Behring pouvaient se schématiser ainsi : *contagion* dans l'enfance ; constitution à ce moment d'une *lésion ganglio-pulmonaire* réalisant un complexe primaire cliniquement évident ou latent ; *réveil ultérieur* de cette primo-infection, habituellement à la faveur d'une défaillance organique (réinfection endogène), plus rarement sous l'influence d'une surinfection exogène massive.

Cette conception postulait une condition : la *persistance indéfinie d'un microbisme latent au sein des lésions originelles.* Elle entraînait un corollaire : l'existence, à dater de la primo-inoculation, d'un *état d'allergie* dont le témoignage le plus évident s'inscrivait dans une *cuti-réaction positive*, et continûment positive, depuis l'enfance ou l'adolescence jusqu'à la vieillesse.

A cette doctrine classique un premier tempérament fut apporté par les travaux scandinaves, américains et français, qui montrèrent, aux environs de 1930, la réalité et la fréquence des *primo-infections de l'adulte jeune.* A Paris, notamment, Troisier, Bariéty et Nico (*Annales de médecine*, t. XXXVI, 1934, p. 24-56 et 115-141), Courcoux et Alibert étudièrent en détail ces faits que la majorité des phtisiologues français, M. Rist en tête, ne tardèrent pas à confirmer.

La primo-infection de l'adulte ayant acquis droit de cité, un nouveau problème devait bientôt se poser : celui de l'*importance relative des reviviscences endogènes et des apports exogènes* dans les « réveils » de la maladie tuberculeuse.

Déjà, dans leur mémoire de 1934, Troisier et Bariéty avaient évoqué, en regard des infections authentiquement « primaires » chez des sujets jusqu'alors vierges de toute contamination bacillaire, la possibilité de « néo-infections » tuberculeuses « chez des individus dont la primo-infection infantile a guéri complètement, au point de ne plus même laisser subsister le témoignage allergique d'une cuti-réaction positive ».

Le rôle prédominant des réinfections exogènes a d'abord été soutenu, en Allemagne surtout, par Bruno Lange, Braeuning, Ickert, etc., et trouva crédit à Lyon auprès de A. Dufourt et de ses élèves Brun et Nogier. Ces conceptions sont exposées dans un monument médical de E. Arnould (*Presse médicale*, 14-17 février 1940, p. 205). Mais c'est principalement à la suite des travaux d'Ameuille, Saenz et Canetti (*Presse médicale*, 11 juin 1940, p. 585) que la question allait rebondir.

La thèse de ces auteurs peut se résumer dans les deux propositions suivantes :

1° L'infection bacillaire de l'homme ne dure pas indéfiniment ; la primo-infection guérit, le sujet se débarrasse des bacilles qui ont pénétré dans son organisme et la cuti-réaction devient négative ;

2° De nouvelles infections postprimaires surviennent ensuite, qui sont d'origine exogène, avortent habituellement comme la première, mais réveillent momentanément l'allergie cutanée.

Cette opinion se fonde sur des constatations minutieuses d'ordre anatomique et bactériologique.

Anatomiquement, on trouve à l'autopsie des sujets un peu âgés deux sortes de cicatrices : *a*) le reliquat du complexe primaire qui ne siège jamais à l'apex ; *b*) des cicatrices différentes, fibreuses, fibro-crétacées, ou encore caséeuses, qui siègent n'importe où, même à l'extrême sommet.

Bactériologiquement, ces cicatrices sont stériles dans les quatre cinquièmes des cas.

Ainsi donc, un cinquième seulement des sujets n'arrivent pas à stériliser leurs lésions. Ameuille, Saenz et Canetti se demandent s'ils ne constituent pas le groupe des candidats à la tuberculose-maladie. Cette faible proportion montre bien la résistance habituelle de l'organisme humain contre l'infection tuberculeuse, résistance générale qui prime la résistance spécifique. En cela se manifeste le rôle déterminant du terrain. « Car c'est à l'homme, et non au bacille tuberculeux, qu'il faut demander la clef du problème de la tuberculose. Ce n'est pas le bacille qui constitue la tuberculose, mais les réactions de l'homme. »

On trouvera les documents anatomiques sur lesquels se fonde cette manière de voir dans la très remarquable thèse de Canetti (Paris, 1939). Sur le point plus précis de l'extinction des réactions tuberculiniques, nous renvoyons le lecteur aux articles suivants : Ameuille et Canetti (*Bulletin médical*, décembre 1939) ; Saenz (*Presse médicale*, 30 novembre 1940, p. 955) ; Canetti et Lacaze (*Société médicale des hôpitaux de Paris*, 4 octobre 1940, p. 603)

Stérilisation fréquente des lésions de primo-infection tuberculeuse avec extinction des réactions cutanées tuberculiniques, prédominance des réinfections exogènes répétées, primauté chez l'homme de la résistance générale sur la résistance spécifique contre l'infection bacillaire, ces trois conclusions d'Ameuille, Saenz et Canetti fournirent la matière d'un vaste débat.

Rist (*Presse médicale*, 17 septembre 1940, p. 722) admet depuis toujours que la part de la réinfection exogène dans la tuberculose commune de l'adulte est considérable, mais non exclusive. Il ne peut suivre Ameuille évoquant la prééminence de la résistance générale que l'organisme humain oppose au bacille de Koch sur la résistance spécifique que créent la primo-infection victorieusement subie et les réinfections exogènes ultérieures. Ce n'est certainement pas une augmentation de la résistance générale non spécifique qui a déterminé l'abaissement si rapide de la mortalité et de la morbidité tuberculeuses, mais uniquement la raréfaction des risques de contagion. Les statistiques de morbidité chez les étudiants et les infirmières, selon l'état de la cuti-réaction, montrent d'ailleurs la valeur protectrice de l'allergie, donc d'une primo-infection bénigne.

Marfan (*Paris médical*, 31 août 1940, et *Société médicale des hôpitaux de Paris*, 4 octobre 1940, p. 606) estime, lui aussi, qu'il ne faut pas être exclusif quant à l'origine des surinfections et qu'elles peuvent être tantôt endogènes, tantôt exogènes. La stérilisation des lésions anatomiques est peut-être moins fréquente que ne l'avance Ameuille. Le virage des cuti-réactions « à rebours » ne doit pas être fréquent : Marfan ne l'a jamais observé personnellement. Il l'admet cependant à titre d'exception dans des cas aussi nets que celui de Chevalley (*Société médicale des hôpitaux de Paris*, 11 octobre 1940, p. 657). Quant à la résistance de l'espèce humaine à l'infection tuberculeuse, il l'estime spécifique, due pour une grande part à des infections antérieures, primaires ou postprimaires abortives.

Sergent (*Presse médicale*, 27-30 novembre 1940, p. 953) a toujours soutenu que, dans la pathogénie de la tuberculose de l'adulte, on devait faire place, suivant les circonstances, aux réinfections exogènes (ou hétérogènes) et aux réinfections endogènes (ou autogènes). Avec H. Durand il a trouvé positive dans 18,7 p. 100 des cas l'inoculation des vieux tubercules calcifiés. En outre, la présence de bacilles de Koch dans l'expectoration de malades atteints de cancer ou d'abcès pulmonaire, comme aussi le réveil ou l'éclosion de la tuberculose au cours de ces mêmes affections, implique bien l'idée de « bacilles emmurés vivants ». En se félicitant du rôle accordé au terrain par Ameuille et ses collaborateurs, Sergent rappelle son thème de toujours : « On ne fait pas pousser du blé sur du roc » ; mais il ajoute que « la terre la plus richement fertilisable ne donne pas de moisson si elle n'est ensemencée ». Le processus de tuberculisation exige donc « la collaboration du bacille et du terrain ».

Évoquant enfin la thèse de Jean Baudouin « sur l'indépendance habituelle de la phtisie à l'égard des foyers calcifiés du poumon » (*Thèse Paris*, 1940), Sergent souligne que c'est grâce aux mesures prophylactiques vigoureuses mises en œuvre en suite des idées de Behring que l'on assiste aujourd'hui à la fréquence plus grande, chez l'adolescent, des primo-infections, qu'il convient d'ailleurs de distinguer des « primo-rechutes ».

Au surplus, cette discussion qui est loin d'être épuisée et que de nouveaux travaux viennent périodiquement rouvrir est, dans ce numéro même, abordée dans un vivant article du professeur Sergent et dans un autre du professeur Marfan auquel revient l'honneur d'avoir le premier, il y a plus d'un demi-siècle, par les constatations qui lui ont fait formuler ce que justement on appelle la *loi de Marfan*, exposé les données fondamentales du problème actuellement envisagé tant chez l'enfant que chez le jeune adulte ; au problème de la primo-infection se lie le problème de la forme anatomo-clinique sous laquelle se manifeste l'atteinte du poumon. Depuis une vingtaine d'années la radiologie systématique a mis en lumière la *fréquence des condensations pulmonaires aux stades initiaux de la tuberculose*. Un mémoire tout récent de MM. Troisier et Le Melletier (*Presse médicale*, 15-18 janvier 1941) fait une heureuse synthèse de nos connaissances en étudiant les **splénopneumonies tuberculeuses curables** et l'**épituberculose.**

Manifestation initiale de la tuberculose, contemporaine du complexe ganglio-pulmonaire de primo-infection, ou précoce (survenant trois à huit mois après lui), les processus splénopneumoniques ou épituberculeux (Eliasberg et Neuland), surtout fréquents au cours de la seconde enfance, se traduisent radiologiquement par une plage homogène, dense, périfocale, parahilaire, juxtascissurale ou même lobaire. Leur expression clinique est parfois très discrète. Ailleurs elle se marque par un syndrome fébrile associé à des signes pseudo-pleuritiques.

L'évolution est dominée par la tendance spontanée à la guérison locale. Une trace radiologique persiste souvent sous forme d'un noyau opaque ou d'une ligne scissurale accentuée. Les auteurs pensent qu'une surinfection exogène massive est capable d'entraîner une caséification étendue, comme Dufourt et Brun l'ont admis. Toutefois une généralisation granulique ou méningée vient parfois assombrir le pronostic.

Le diagnostic se fondera sur les trois éléments suivants : notion de contact infectant, intensité des réactions tuberculiniques cutanées, présence de bacilles de Koch dans le liquide retiré par tubage gastrique.

Anatomiquement il s'agit habituellement d'une alvéolite paucibacillaire. Pour Troisier et Le Melletier, comme pour Ribadeau-Dumas et Armand-Delille, c'est la richesse plus ou moins grande en bacilles qui commanderait la rétrocession du foyer ou sa caséification secondaire. Les théories « allergiques » exclusives, qui sont très en faveur à l'étranger, manquent pour ces auteurs de bases certaines.

III. — DÉPISTAGE ET PRONOSTIC DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE.

A. **Dépistage.** — MM. A. Courcoux et P. Braun (*Revue de la tuberculose*, t. V, 1939-1940, n° 9, p. 1066) ont étudié le **dépistage chez des sujets de plus de quinze ans.** Ils emploient des examens systématiques (cuti-réaction, examen radiologique avec un appareil portatif et négatifs sur papier, recherches bactériologiques), avec un dossier médical succinct (poids, antécédents, etc.). Chez l'adolescent et le jeune adulte, ils réalisent ainsi le dépistage et la surveillance de la primo-infection, le dépistage du début de la tuberculose-maladie si fréquent à cet âge. Chez l'adulte, on découvre toujours des tuberculeux qui ignorent ou cachent leur maladie ; une sorte de répit dans l'éclosion des cas semble s'établir entre trente et quarante ans. Par de tels procédés, simples à appliquer, peu onéreux, faciles à renouveler, l'expérience a montré qu'on réalise un dépistage et une protection efficaces dans les collectivités. M. C. Fraja montre également comment le dépistage précoce a été organisé au Brésil et les importants résultats obtenus (*Presse médicale*, n° 12, 6 février 1940).

La pratique du **dépistage chez les étudiants et les infirmières** par MM. J. Troisier, M. Bariéty et P. Nico a fait ressortir l'étonnante fréquence des complexes primaires, la fréquence des sujets anergiques (oscillant du quart à la moitié), confirmant leurs travaux depuis 1933. L'adolescent anergique présente après contamination des lésions plus souvent évolutives que l'adolescent depuis longtemps allergique. D'où la nécessité de l'emploi du B. C. G. et à doses suffisantes (1/10 de milligramme) par voie intradermique (*Revue de la tuberculose*, t. V, n° 8, 1939-1940, p. 888). Les chiffres trouvés par M. Weil-Hallé sur un groupe d'infirmières sont analogues : morbidité de 0,7 p. 100 en cas de cuti-positive, de 9,85 p. 100 en cas de réaction négative (*Société médicale des hôpitaux*, 5 décembre 1939).

Un gros effort a été fait de même pour **le dépistage et la prophylaxie de la tuberculose dans l'enseignement secondaire de l'Académie de Paris** sous l'impulsion du recteur M. Roussy et poursuivi avec méthode sous la haute direction de M. Rist avec le concours de M. Bidou et du médecin de lycée. Les examens consistaient en une cuti-réaction et une radioscopie ; 10 000 élèves ont été ainsi examinés parmi lesquels ont été découverts 213 cas de tuberculose pulmonaire, soit 2 p. 100, ce qui montre l'utilité de semblables recherches. Malheureusement, si limitée qu'ait été l'expérience, si nombreuses qu'aient été les précautions prises, ces mesures ont été souvent mal accueillies des parents, parfois aussi des médecins, et il y a encore toute une éducation du public à faire pour que ces mesures de préservation, qui pourtant s'avèrent nécessaires, puissent se généraliser (*Presse médicale*, 11-14 décembre 1940). Le déchet assez considérable de la première année (sur 8 124 appelés à la cuti-réaction, 2 073 ne se présentèrent pas) peut et doit s'amenuiser chaque année, si les malentendus et les préventions du début tombent. Il n'est, hélas ! pas douteux que les circonstances actuelles sont d'ores et déjà favorables à une recrudescence de la tuberculose des jeunes sujets et que des mesures de protection de cet ordre s'imposent.

B. **Pronostic.** — La **mortalité par tuberculose** à Paris, publiée par MM. F. Bezançon, J. Evrot et M. Moine, n'a baissé que légèrement de 1865 à 1907, mais beaucoup plus rapidement ensuite. L'assainissement des logements, la lutte antituberculeuse et l'amélioration de l'alimentation en ont été les facteurs principaux (*Académie de médecine*, 16 juillet 1940). Les années 1870 et 1871, d'une part, et 1917-1918, d'autre part, ont marqué de nettes recrudescences en raison de la *sous-alimentation*, et l'on peut à juste titre craindre une augmentation semblable de la tuberculose dans les circonstances actuelles (*Académie de médecine*, 30 juillet 1940). Après avoir rapporté les statistiques anglaises de *mortalité par profession*, M. Moine relève qu'en France la mortalité a baissé de 40 p. 100 dans les dix dernières années, ce qui montre l'efficacité de la lutte antituberculeuse (*Académie de médec.*, 20 avril 1940).

L'*influence du sexe* n'est pas moins nette que celle de la sous-alimentation. MM. F. Bezançon et Evrot remarquent que la mortalité masculine globale est de 152 contre 89,7 pour la mortalité féminine. Jusqu'à quinze ans on trouve 27,3 pour la première et 31,9 pour la deuxième ; jusqu'à vingt ans elles sont comparables, puis la première atteint 198 pour 107 à la deuxième. Chez l'homme, il n'y a pas un âge qui à lui seul ait le privilège de l'évolution tuberculeuse, seules paraissent intervenir les occupations ; leurs risques de contagion et leurs conséquences physiologiques. M. Rist attribue la précession du maximum féminin uni-

quement à la période d'activité sexuelle (*Académie de médecine*, 25 juin 1940).

A la puberté, l'influence du sexe n'est pas moindre : la morbidité est plus grande et également la mortalité, dit M. P. Nobécourt, chez les filles que chez les garçons (*Académie de médecine*, 2 juillet 1940). La *première menstruation*, dit-il ailleurs, est plus fréquemment précoce chez les tuberculeuses, et surtout chez les filles qui deviendront tuberculeuses par la suite. A la période pubertaire, les filles semblent plus prédisposées à présenter des tuberculoses évolutives et l'importance des conditions hygiéniques y paraît particulièrement grande (*Presse médicale*, 20 novembre 1940).

La *ménopause* peut être une épreuve rude pour les tuberculeuses : les réveils ou les poussées évolutives s'y voient avec une fréquence particulière pendant les six années qui la suivent, surtout si la tuberculose est de date récente. Par contre, la ménopause apparaît à un âge normal, peut-être avec une tendance hémorragique particulière. Le prolongement du repos, de la cure sanatoriale et de la collapsothérapie s'imposent donc, avec hormonothérapie adjuvante si besoin (M. H. Ruchaud, *Thèse Paris*, 1940, Vigot, édit.).

M. A. Vacino a étudié la *tuberculose chez les fils de tuberculeux*, dont les parents ou l'un des parents étaient atteints de tuberculose avant la naissance de leur enfant. Il a trouvé à peine 6 p. 100 de tuberculeux, mais chez eux la tuberculose s'est montrée plus grave que chez des malades analogues sans antécédents tuberculeux (*Minerva medica*, n° 31, 4 août 1939).

Mais, à la longue, l'action de la tuberculose sur la descendance s'atténue. M. R. Burnand a étudié quatre générations d'une même famille et a vu la gravité de la maladie faiblir et la quatrième génération ne présenter que des troubles divers sans gravité, demandant néanmoins une surveillance, qu'il propose de rassembler sous le nom de *paratuberculose* (*Annales de médecine*, n° 2, juillet 1939).

Le *rôle de l'alcoolisme* sur la forme évolutive n'est pas discutable. L'action sclérogène, selon M. Roch, n'est qu'une apparence due à l'allure particulière de la maladie survenant chez des sujets d'âge mûr ayant eu déjà maintes occasions d'entrer en contact avec le bacille et par conséquent de s'immuniser. Mais l'alcool agit directement en engendrant la misère, le mépris des précautions hygiéniques, l'hypochlorhydrie, l'hépatite anergisante, la perte de l'appétit, la sous-alimentation et les carences vitaminiques (*Académie de médecine*, 23 avril 1940).

IV. — THÉRAPEUTIQUE.

A. **Pneumothorax**. — Du point de vue physio-pathologique, J. Troisier, M. Bariéty et Mlle D. Kohler poursuivent *l'étude expérimentale de la pression intrapleurale*. Des quantités minimes d'histamine provoquent une très légère et très courte diminution de la pression intrapleurale. Des doses moyennes produisent une chute notable mais encore brève de cette pression, la répétition des injections prolongeant l'action pharmacodynamique. De fortes doses donnent lieu à une augmentation considérable de la pression intrapleurale, précédant généralement la phase de diminution (*Société de biologie*, 16 mars 1940, t. CXXXIII, p. 413).

L'injection endoveineuse préalable d'un grand nombre de sympatholytiques naturels ou de synthèse diminue ou supprime l'effet de l'histamine (*Société de biologie*, 20 avril 1940, p. 629).

Le *balancement du médiastin* au cours du pneumothorax artificiel est dû, écrit M. Baillet, à la rupture d'équilibre, causée par l'ampliation inspiratoire, entre les pressions pulmonaire et pleurale qui s'exercent de chaque côté du médiastin. Il est l'indice que les insufflations ont été trop poussées, fait à éviter particulièrement dans les pneumothorax gauches (*Presse médicale*, n° 46, 21 mai 1940).

Le *pneumothorax électif*, d'abord attribué à la rétraction des lésions elles-mêmes, relève pour certains auteurs de la contraction réflexe du tissu sain périlésionnel. M. D. Neel a réalisé pour la première fois un pneumothorax électif sur l'animal : les lobes présentant des lésions généralisées sans conservation de tissu sain s'affaissent d'emblée, et, lorsque la rétraction est partielle, elle se limite strictement à la zone pathologique, le tissu sain périlésionnel restant aéré et même emphysémateux. Dans aucun cas il n'a été constaté d'atélectasie du parenchyme sain. Il faut donc en revenir à l'explication primitive, où l'hypoventilation des zones enflammées pourrait précipiter leur affaissement (*Thèse Lyon*, 1940, Vigot, éditeur).

Sous le nom de *collapsothérapie accélérée*, Étienne Bernard, Mlle A. Lotte et J. Nick préconisent, dans certains cas, l'installation rapide du pneumothorax thérapeutique (une ou deux insufflations quotidiennes de 300 à 400 cc. d'air pendant trois à quatre jours). Les cas les plus indiqués paraissent être les infiltrations récentes, limitées, excavées ou non. La surveillance radioscopique est indispensable, avant et après l'insufflation. On se maintiendra en pression négative

tendant vers le zéro expiratoire sans le dépasser (*Gazette des hôpitaux*, 1940, nos 81-82, p. 741).

Une bonne thèse de Kalludhi sur les *pleurésies contro-latérales* au cours du pneumothorax montre que cette complication bénigne, apparaissant dans les premiers mois du traitement, est attribuable à une dissémination sanguine ou à une extension de lésions parenchymateuses antérieures. Le caractère fluxionnaire et la rétrocession habituelle sont dus au terrain sensibilisé (*Thèse Paris*, 1940, Legrand, éditeur).

A la suite de Morelli et de Bernou, H. Thibault, J. Vicaire, Magdinier et J. Peltier ont étudié l'*aspiration discontinue* dans le traitement des pleurésies purulentes du pneumothorax. Cette méthode leur a permis, dans 7 cas, d'obtenir sans drainage l'aspiration correcte génératrice de la symphyse recherchée. La perforation, la pachypleurite, l'exsudation de liquide hémorragique ne sont pas des dangers réels. La technique doit être minutieuse. Les résultats favorables se manifestent très rapidement et les bons résultats des 7 cas traités par cette méthode semblent dus à l'oblitération de la fistule et aux auto-lavages provoqués (*Revue de la tuberculose*, 17 février 1940, p. 1286).

La thèse toute récente de Brenugat (Paris, 1940, Arnette éditeur), met remarquablement au point cette question de l'aspiration discontinue.

Le *pneumothorax extrapleural chirurgical* n'a pas encore été souvent pratiqué *chez l'enfant*. MM. Latreille et Rauch estiment que le nombre de ses indications y est augmenté du fait de l'impossibilité de la thoracoplastie chez le jeune enfant et qu'il peut alors devenir une bonne intervention d'attente (*Société de la tuberculose*, 18 novembre 1939; voy. aussi J.-P. Rabourdin, *Thèse Paris*, 1939, Le François, éditeur).

B. **Aspiration endocavitaire**. — Plusieurs auteurs français ont essayé l'*aspiration endocavitaire* préconisée par Monaldi. Elle consiste à enfoncer, après repérage soigneux, un trocart à travers la paroi thoracique. Puis le mandrin en est remplacé par une sonde de Nélaton et une agrafe posée sur la peau. L'aspiration peut être maintenue jour et nuit, puis, quand la branche de drainage se bouche, on la fait intermittente. Une fistule peut persister. Les résultats de la méthode sont parfois remarquables (MM. P. Chadourne, et J. Baudouin, MM. R. Burnand et W. Francken, *Société de la tuberculose*, 19 novembre 1939, *in* : *Revue de la tuberculose*, p. 1122 et 1134; et W. Jullien et Mlle Le Porz, *Revue de la tuberculose*, 17 février 1940, p. 1225). Pour le moment, il paraît sage de la limiter aux grandes cavernes du sommet, relativement jeunes, à potentiel rétractile suffisant, sans lésion notable de l'autre côté, et de s'assurer préalablement avec grand soin de la symphyse complète de la zone de drainage.

C. **Thoracoplastie**. — MM. A. Bernou, H. Fruchaud et M. Gautier ont publié les *résultats éloignés* de leurs thoracoplasties. La guérison d'une tuberculose unilatérale par ce procédé a de très grandes chances d'être solide (91,74 p. 100). Les rechutes seraient surtout fréquentes après les thoracoplasties élastiques et seraient alors relativement précoces. Les rechutes après deux années d'efficacité sont extrêmement rares (1,65 p. 100) et se rencontrent surtout après les thoracoplasties à tendance trop élective ou des apicolyses fixées par des thoracoplasties trop limitées (*Société de la tuberculose*, 17 février 1940 ; — *Académie de chirurgie*, 28 février 1940 ; — *Presse médicale*, no 33, 10 avril 1940).

Les auteurs américains E. O'Brien, J. C. Dayr, P. Chapman Win, M. Tuttle ont obtenu sur 511 malades 9,39 p. 100 de morts précoces, 9,78 p. 100 de décès entre deux mois et six ans ; 187 malades sont apparemment guéris, 82 ont leurs lésions stoppées, 224 travaillent (*The Journal of thorac. surgery*, vol. IX, no 4, avril 1940).

J. Rolland et N. G. Tsoutis (*Presse médicale*, 19 novembre 1940, p. 922) étudient l'effet curateur, sur les épanchements purulents des pneumothorax inefficaces, des *thoracoplasties partielles du sommet*.

D. **Réadaptation au travail**. — La **réadaptation au travail** du tuberculeux est une question à l'ordre du jour. M. L. Guinard (*Revue de la tuberculose*, t. V, 1939-1940, no 9, p. 1076) montre comment cette cure d'entraînement succédant à la cure de repos trouve ses meilleures conditions de réalisation *dans l'ambiance sanatoriale*. Elle doit commencer le plus tôt possible, dès que l'état du malade sera stabilisé ou paraîtra en bonne voie de stabilisation. C'est au médecin seul qu'il appartient d'en fixer le début, trois, quatre, six mois ou plus après l'entrée au sanatorium.

Ce sera d'abord l'entretien de tout ce qui touche à son service personnel, les petits travaux à l'intérieur puis à l'extérieur du sanatorium, puis la mise à la disposition des malades d'ateliers. Les travaux les plus fréquemment effectués jusqu'à présent sont : la reliure, la petite menuiserie, l'ébénisterie, la couture, la confection, la broderie, le découpage du bois, la fabrication de jouets en bois, la vannerie.

Ces travaux ne devront pas dépasser quatre heures par jour. Il est souhaitable qu'ils soient obligatoires et non rémunérés en principe. L'auteur montre ensuite les difficultés rencontrées. Il faut notamment savoir surmonter l'obstacle que

constitue trop fréquemment la mentalité des malades, dont le goût pour le travail, surtout chez les hommes, va en diminuant de plus en plus, en même temps que disparaît toute bonne volonté pour la réadaptation à l'effort.

La réadaptation au travail doit pouvoir être prolongée autant qu'il est nécessaire et dans les mêmes conditions que la cure de repos, en ce qui concerne l'intervention des collectivités ayant la charge des frais de pension.

Ce rapport contient les dernières lignes que le regretté L. Guinard ait écrites. C'est une sorte de testament qu'il nous laisse au soir d'une vie riche d'expérience et pleine de dévouement. Nous l'avons évoquée ici-même l'an dernier.

Un rapport de M. Étienne Bernard étudie les tuberculeux *au sortir du sanatorium*. Après un à deux ans, la statistique de la région parisienne montre que 50 p. 100 n'ont pas retravaillé, 36 p. 100 pour raisons médicales, 14 p. 100 par chômage. Parmi les autres, 35 p. 100 ont repris un travail complet semblable à leur travail antérieur, 7,5 p. 100 un travail différent et 7,5 p. 100 un travail partiel. Donc un tiers des sujets reprend un travail total sans incident, un tiers ne peut retravailler pour raison de santé, un tiers a besoin d'être aidé, conseillé, éduqué, orienté. Et l'auteur montre les différentes réalisations privées et publiques destinées à cet effet.

Ses conclusions sont les suivantes : Le problème de la réadaptation ne peut être résolu par une formule. C'est une création continue, car il est fonction de facteurs mouvants : degré de guérison, étape de la réadaptation sanatoriale, situation professionnelle et sociale. Il n'y a pas une seule solution du problème de la post-cure. Il est des sujets diversement récupérables. Il faut donc des œuvres multiples, décentralisées, se pliant aux possibilités locales, développées en liaison avec les dispensaires, des œuvres simples et souples, se développant « à la demande » et prudemment (*Revue de la tuberculose*, t. V, 1939-1940, n° 9, p. 1081).

M. P. Lafosse montre les bons résultats observés au *centre de réadaptation de Vincennes*. Certes les ateliers de réadaptation ne font pas leurs frais, mais les dépenses ne sont pas considérables et elles permettent aux collectivités de nombreuses récupérations (*Revue de la tuberculose*, 1939-1940, p. 1107). M. Saban étudie plus particulièrement le village de tuberculeux (*Thèse Paris*, 1940, Lavergne, éditeur).

Les *rechutes au cours de la réadaptation* font l'objet du travail de M. F. Bibault. Il insiste, dans leur prophylaxie, sur la nécessité de six mois de bon collapsus pour les pneumothorax, d'un à deux ans d'immuabilité radiologique et de bactériologie négative chez les autres. La réadaptation doit durer trois mois chez les premiers, six mois chez les autres, toujours sous observation médicale serrée (*Thèse Paris*, 1940, Legrand, éditeur).

Ces brefs résumés montrent toute l'importance médico-sociale d'un problème souvent abordé, maintes fois déjà exposé dans nos colonnes, problème qui n'a pas encore reçu de solution d'ensemble. Il se pose toutefois actuellement avec urgence, non seulement pour les malades, mais pour les diverses collectivités familiales, professionnelles et nationales.

LES SURINFECTIONS TUBERCULEUSES ENDOGÈNES OU EXOGÈNES

PAR

A.-B. MARFAN

A sa séance du 9 novembre 1940, la Société d'études scientifiques sur la tuberculose avait mis à son ordre du jour la question des réinfections tuberculeuses. Dans un très intéressant rapport, M. Ameuille a exposé comment ses recherches l'avaient conduit à soutenir que ces réinfections sont presque toujours exogènes.

Au cours de la discussion, j'ai présenté quelques remarques qui sont comme une suite et un commentaire de mon article du *Paris médical* du 27 octobre 1940, sur « la résistance de l'espèce humaine à la tuberculose (p. 393). C'est pourquoi il m'a paru opportun de les reproduire ici avec de légères additions.

Je dirai d'abord que le mot « réinfection » me paraît critiquable. Il prête à l'équivoque. Ainsi que l'a remarqué Calmette, il peut faire croire à une guérison complète de l'infection primitive ou antécédente, guérison dont la réalité ne peut presque jamais être prouvée. Le mot « surinfection » semble préférable ; il peut exprimer une surinfection endogène aussi bien qu'exogène.

En ce qui regarde l'origine exogène ou endogène des surinfections, je pense qu'il ne faut pas être exclusif et qu'elles sont tantôt exogènes et tantôt endogènes. Ce que j'ai observé m'incline à croire que, dans l'espèce humaine, la surinfection est le plus souvent endogène. Mais j'ai toujours admis l'existence des surinfections exogènes.

Lorsqu'on assiste au début d'une évolution tuberculeuse, il est souvent difficile, parfois impossible, de déterminer avec assurance l'origine des accidents. Cependant, on rencontre des cas où il ne semble pas douteux que la surinfection a été endogène, d'autres où elle a été exogène.

J'ai conservé le souvenir de certains faits qui me paraissent démontrer la réalité de ces deux origines.

Il y a quelques années, j'ai observé, avec mon regretté collaborateur Dorlencourt, une fillette de treize ans qui a succombé à une broncho-pneumonie tuberculeuse subaiguë développée à la suite d'une coqueluche grave. A l'âge de six ans, soumise avec ses frères et sœurs à la cuti-réaction, elle fut la seule qui réagit positivement. En raison de cette circonstance, sa santé fut particulièrement surveillée. Or, jusqu'à treize ans, elle ne présenta aucun trouble sérieux et son développement fut tout à fait satisfaisant. A l'occasion d'un banal rhume d'hiver, une nouvelle cuti-réaction fut pratiquée et donna un résultat positif ; un examen radiologique fait tout de suite après ne révéla rien de décisif. A l'âge de treize ans, en pleine anté, elle contracte la coqueluche, ainsi qu'unes de ses sœurs. Chez elle, l'affection est d'emblée si violente qu'on est obligé tout de suite de lui faire garder la chambre. Elle n'en sort quelquefois que pour descendre dans un petit jardin clôturé où elle n'est en contact qu'avec les personnes de son entourage immédiat. Sa coqueluche est particulièrement sévère : quintes nombreuses presque toujours suivies de vomissements ; fréquentes poussées fébriles, puis fièvre continue irrégulière ; foyers aberrants de râles muqueux à bulles fines ; expectoration purulente. On diagnostique une broncho-pneumonie coquelucheuse. Comme les accidents se prolongent, après deux mois d'évolution, on pratique un examen des crachats et une exploration radiologique. Les crachats renferment des bacilles acido-résistants et l'exploration radiologique montre des opacités irrégulières dans les deux poumons, surtout dans le poumon droit ; au centre de l'une d'elles située près du hile droit, une image fait penser à une petite excavation. La fillette a succombé quelques semaines après. Si on songe qu'elle a été isolée dès le début de sa coqueluche et que, parmi les personnes de son entourage, aucune ne pouvait être suspectée de tuberculose, — c'est ce que l'enquête faite par Dorlencourt et par moi-même a démontré, — on est en conduit à admettre que sa surinfection tuberculeuse a été endogène et a eu pour origine les bacilles du foyer révélé, lorsqu'elle avait six ans, par le résultat positif de la cuti-réaction.

Et il y a des faits qui ne laissent pas de doute sur la réalité des surinfections exogènes, surtout lorsque le sujet est soumis à des contaminations massives et répétées en un bref espace de temps. Parmi ceux qui sont restés dans mon souvenir, je citerai celui d'un jeune homme que j'ai soigné enfant à l'hôpital des Enfants-Malades, un peu avant la guerre de 1914, pour une affection banale. Comme tous les enfants de mon service, il fut soumis à la cuti-réaction ; elle fut positive. En raison de cette circonstance, je demandai à la mère de le ramener régulièrement à notre consultation pour qu'on puisse le surveiller. C'est ce qu'elle a fait pendant et après la guerre. A l'âge de dix-huit ans, ce garçon très bien portant entre dans un bureau où il travaille avec d'autres employés. Au bout de trois mois, il a une première hémoptisie fébrile qui est suivie de plusieurs autres. Ce fut le début d'une tuberculose subaiguë dont la forme revêtit ce que Peter appelait « phtisie galopante hémoptoïque ». Aucun traitement ne put en arrêter les progrès. Léon Bernard, qui avait vu ce malade, fit faire une enquête par le service social. On apprit ainsi que, dans le bureau où avait travaillé le jeune homme, il y avait deux cracheurs de bacilles, d'ailleurs grands fumeurs de cigarettes. On apprit aussi que deux autres employés avaient présenté des accidents tuberculeux (1). Dans ce cas, on ne saurait guère douter que la surinfection a été exogène et due à des contaminations abondantes et répétées.

J'admets aussi qu'une évolution tuberculeuse peut succéder à une surinfection exogène pauci-bacillaire. Mais, en pareil cas, je pense que les choses se passent d'une manière très particulière. Et nous touchons ici un point important de la question. Chez tous les peuples de vieille civilisation, l'infection bacillaire est endémique et très répandue. Les occasions de contagion sont fréquentes et ses modes sont

(1) Cette enquête fut suivie d'un assainissement complet de ce bureau.

variés. S'il semble bien que, dans l'espèce humaine, l'infection par inhalation soit la plus commune, on sait que le bacille peut pénétrer par les voies digestives, par les muqueuses superficielles, par la peau. Et l'homme n'est pas seulement exposé à la contagion familiale ou domestique, mais encore à des contaminations extra-familiales ou extra-domestiques. Il est vraisemblable que celles-ci sont souvent pauci-bacillaires. Eu égard à ces dernières, le sujet nfecté peut être dans deux dispositions différentes.

S'il est en état de résistance, la lésion créée par cette surinfection restera limitée, n'évoluera pas, entrera au repos comme le foyer primaire ; il y a même lieu de penser que la résistance du sujet en sera renforcée.

En cas contraire, si cette surinfection pauci-bacillaire surprend un sujet dont la résistance a fléchi, qui a perdu son état antérieur d'immunité, la lésion qu'elle aura créée évoluera, deviendra active. Mais, en même temps, il est difficile de ne pas admettre que les bacilles de l'ancien foyer, au repos jusque-là, se multiplieront et détermineront, eux aussi, des lésions qui s'ajouteront à celles de la surinfection exogène.

J'ai pratiqué autrefois nombre d'autopsies de tuberculeux adultes. Et, lorsqu'il s'agissait d'un cas un peu ancien, j'ai été frappé de la multiplicité, de la complexité du polymorphisme des lésions pulmonaires. En y réfléchissant, je ne puis m'empêcher de penser qu'elles représentaient le résultat d'infections multiples, successives ou simultanées, les unes endogènes et provenant d'anciens foyers, les autres exogènes et provenant du dehors.

Dans les cas de surinfection pauci-bacillaire, sans doute les plus fréquents, ce qui importe surtout, ce n'est pas son origine endogène ou exogène, c'est le degré de la résistance du sujet porteur d'une lésion antérieure de tuberculose occulte, qu'il soit soumis à une surinfection exogène ou endogène.

J'ai vu qu'on me classait quelquefois parmi ceux qui soutiennent que les surinfections sont toujours et exclusivement endogènes. Ce que je viens d'exposer montre que l'on se trompe. Cette erreur provient peut-être d'une interprétation inexacte des idées que j'ai développées à diverses reprises sur l'immunité antituberculeuse.

Depuis mon premier mémoire qui a été écrit à une époque où nous manquions de certains moyens d'information et où nous ignorions des choses que nous avons apprises depuis, mes idées sur l'immunité antituberculeuse se sont modifiées. Mais il y a un point sur lequel elles n'ont jamais varié : c'est la nature spécifique de cette résistance et ses relations avec une atteinte antérieure de tuberculose.

Au cours de mes recherches, je me suis efforcé de fixer, dans la mesure du possible, les caractères de cette immunité. Pour cela, je me suis moins fondé sur l'expérimentation, qui donne des résultats très variables suivant les espèces animales et, aussi, suivant le virus et le mode d'inoculation employés, que sur l'observation anatomo-clinique de l'homme. Un des caractères de cette immunité, c'est qu'elle n'a rien d'absolu. Elle est très variable, non seulement d'un sujet à l'autre, mais chez un même sujet d'une période à une autre. Elle peut toujours être vaincue par des contaminations massives et répétées à brefs intervalles. Le cas extraordinaire rapporté par MM. Lemierre et Ameuille à la Société médicale des hôpitaux le 15 février 1938 suffirait à le prouver. Il s'y agissait, on se le rappelle, d'un sujet qui succomba à une granulie à la suite d'une injection intraveineuse *volontaire* d'une émulsion de bacilles de Koch.

Mais, hormis ces cas de contagion massive, qui ne sont pas sans doute les plus fréquents, l'état d'immunité permet à l'organisme humain de résister aux surinfections endogènes ou exogènes. Il peut ne pas s'opposer à une nouvelle implantation de bacilles et à la formation d'un nouveau foyer ; mais il limite la lésion, l'empêche de s'étendre et d'évoluer, la fait avorter. Lorsque cet état de résistance s'affaiblit, ce fléchissement permet aux bacilles des lésions en sommeil de se multiplier et ces lésions se remettent en activité ; il permet aussi aux bacilles venus du dehors de créer de nouveaux foyers qui seront évolutifs. La récupération de l'état d'immunité peut arrêter le développement des uns et des autres, les ramener au repos, peut-être même favoriser leur guérison complète.

LA PRIMO-INFECTION TUBERCULEUSE DE L'ADOLESCENT ET DE L'ADULTE

PAR

le Professeur Émile **SERGENT**

Depuis bien des années j'ai médité sur cette intéressante question, qui a suscité de nombreuses publications et de passionnantes discussions, qui sont loin d'être terminées, ainsi que le prouvent les récentes controverses soulevées par l'article que MM. Ameuille, Saenz et Canetti ont publié dans la *Presse médicale*, le 11 juin 1940, sous le titre *Tuberculose abortive et réinfections tuberculeuses*.

Quelles que soient ces controverses, elles ne font que consolider dans mon esprit les idées que je n'ai cessé de soutenir et de défendre, et que je crois opportun de rappeler dans cet exposé général, qui sera le complément détaillé de ma communication aux *Assises Nationales de la Médecine française*, le 10 janvier 1937, sous le titre : *Quelques réflexions sur la primo-infection tuberculeuse de l'adolescent et de l'adulte*.

En réalité, les considérations que trouveront réunies dans cet exposé ceux qui le liront ne seront, à quelques détails près, que la répétition d'une conférence que j'ai eu l'honneur de faire, au cours de ma dernière mission en Argentine, dans le service de mon cher ami Mariano Castex, à Buenos-Aires, le 13 octobre 1937, conférence à laquelle je n'ai rien à ajouter — sauf l'indication de quelques publications récentes — et dont voici le préambule :

« *La tuberculose de l'adulte est le dernier verset d'une romance chantée par la mère ou la nourrice au pied du berceau !* »

C'est en ces termes imagés que Behring exprimait l'opinion qui avait alors la valeur d'une « vérité première » ; le principe fondamental de la tuberculisation par contagion dès la première enfance était introduit en phtisiologie.

La tuberculose, considérée pendant si longtemps comme une maladie héréditaire, devenait une infection contractée pendant la première enfance. La tuberculose de l'adolescent et de l'adulte n'était plus qu'une rechute, un réveil, de cette tuberculisation initiale.

A la notion de primo-infection *s'ajoutait la notion complémentaire de* réinfection, *celle-ci pouvant être* autogène, *c'est-à-dire provenir de la* réactivation *de foyers de primo-infection devenus silencieux, ou* hétérogène, *c'est-à-dire provoquée par une nouvelle contamination.*

Telle est la conception qui fut considérée comme indiscutable jusqu'à ces temps derniers et qui voit actuellement se dresser contre elle des objections plus ou moins convaincantes.

Qu'il me soit permis de remercier mon cher ami Castex d'avoir bien voulu accepter, comme sujet de la conférence que je suis heureux de faire dans son service, cette question actuellement en effervescence.

***

Certes, Laennec avait raison lorsqu'il disait : « L'étude des anciennes théories, les efforts pour en créer de nouvelles peuvent être loués comme des amusements de l'esprit, pourvu qu'ils ne servent qu'à rallier les faits entre eux et qu'on soit prêt à les abandonner dès qu'un fait leur résiste. » Mais je suis bien certain qu'il n'aurait pas accepté de s'incliner devant la critique de notre jeune confrère, le Dr Baudouin, qui prononce, dans la première phrase de sa thèse sur « *L'indépendance habituelle de la phtisie à l'égard des foyers calcifiés du poumon* », la condamnation de la théorie de Behring dans les termes suivants : « Malgré son immense fortune immédiate, la thèse formulée en 1903 par von Behring n'a pas résisté à l'épreuve prolongée des faits... Personne ne croit plus à l'infection tuberculeuse universelle du jeune âge, dont la phtisie de l'adulte ne serait que l'étape ultérieure et tardive. » Que ce jeune confrère me permette de lui répondre que je n'ai pas abandonné le principe fondamental de la théorie de Behring et de lui faire remarquer que ce fut grâce à cette sage maxime que furent organisées les mesures prophylactiques qui ont assuré, avec la pratique surajoutée de la vaccination par le B. C. G., la protection de l'enfance contre la tuberculisation. C'est parce que ces mesures prophylactiques ne sont pas appliquées avec la même rigueur chez l'adolescent et chez l'adulte que nous voyons aujourd'hui s'élever l'âge de la primo-infection, qui n'est, en fait, que l'inoculation du bacille de Koch sur un terrain

vierge, c'est-à-dire sur un terrain qui n'a pas encore été ensemencé par ce germe.

J'ai insisté sur ces notions dans la discussion du Rapport présenté par M. Ameuille à la séance du 9 novembre dernier de la Société d'Études Scientifiques sur la Tuberculose, en réunissant *Quelques réflexions sur la réactivation des foyers tuberculeux latents et sur les réinfections endogènes et exogènes* (1).

L'opportunité de ce Rapport et de cette discussion avait été suggérée par l'article publié par MM. Ameuille, Saenz et Canetti (*loc. cit.*).

***

Quelle conception devons-nous nous faire de la primo-infection tuberculeuse ? Que devons-nous comprendre sous cette dénomination, quel que soit l'âge du sujet ? Quels sont les éléments fondamentaux d'observation clinique qui nous permettent de reconnaître cette *primo-infection*, de la dépister, d'en faire le diagnostic, de ne pas la confondre avec une *réinfection* ?

La *primo-infection tuberculeuse*, qu'elle survienne chez le petit enfant, chez l'adolescent ou chez l'adulte, est la manifestation primitive de l'inoculation d'un organisme par le bacille de la tuberculose.

Cette manifestation peut être très bruyante ou plus ou moins bénigne et masquée ; elle peut être tout à fait inapparente, ne se révélant par aucun signe, par aucun symptôme clinique ; elle passe alors inaperçue, si bien que, plus tard, si survient une *réactivation*, une *rechute*, se révélant par des signes évidents, cette rechute pourra être considérée comme une *primo-infection*, alors que, suivant une expression qui me paraît mieux correspondre à la réalité, elle ne sera qu'une *primo-rechute*.

Ici surgit devant nous une notion que nous devons considérer comme capitale, à savoir que la primo-infection ne se traduit pas toujours cliniquement par les mêmes signes, mais peut se présenter sous les aspects les plus variés ; *le polymorphisme anatomo-clinique de la primo-infection est indiscutable*.

Il n'est plus possible de réduire la primo-infection au concept du complexe primaire, constitué par un foyer pulmonaire plus ou moins important, véritable chancre d'inoculation, accompagné d'une réaction des ganglions satellites et comparable à l'accident primitif de la syphilis.

Assez souvent, plus souvent même qu'on ne l'a cru, la primo-infection tuberculeuse se traduit par un syndrome clinique qu'on considère communément comme une manifestation de rechute, telles certaines pneumopathies, certaines pleurésies, par exemple. Dès maintenant nous pouvons comprendre combien délicate est la tâche du clinicien qui devra chercher s'il s'agit d'une primo-infection ou d'un réveil. Dès maintenant nous comprenons avec quelle prudence il nous faut agir si nous ne voulons pas tomber dans l'exagération en étendant démesurément le cadre des *primo-infections de l'adulte* ! Ne s'agit-il pas plutôt, je le répète, de *primo-rechutes* ?

Le fait capital est celui-ci : la primo-infection tuberculeuse consiste essentiellement dans la pénétration du bacille de la tuberculose dans un organisme jusque-là indemne de tout contact avec lui ; elle est, en un mot, l'ensemencement d'un *terrain vierge*.

Ici se pose la question, si agitée en ce moment : Ce terrain vierge est-il l'apanage de la première enfance ? N'est-il pas possible qu'un adolescent, qu'un adulte ait pu échapper à la contamination ? Jamais aucun phtisiologue, possédant un peu d'expérience et de bon sens, n'aurait pu refuser d'admettre cette éventualité.

Cependant, comment pourrait-on refuser de s'incliner devant les constatations accumulées pendant de nombreuses années ? Comment pourrait-on nier les différences qui séparent les pays dits *civilisés* des pays dits *indigènes* ? Comment pourrait-on méconnaître les observations faites pendant la guerre par Borrel (2), par d'autres, par moi-même (3), montrant que les soldats de nos colonies lointaines, envoyés sur le front ou dans les camps d'instruction militaire, faisaient des tuberculoses de primo-infection analogues à celles des jeunes enfants ? Comment pourrait-on oublier

(1) Voy. *Presse médicale*, 27-30 novembre 1940.

(2) BORREL, Pneumonie et tuberculose chez les troupes noires (*Annales de l'Institut Pasteur*, mars 1920).

(3) ÉMILE SERGENT, *Traité de Pathologie médicale et de thérapeutique appliquée* (2e édition, p. 27, Maloine, édit.).

les constatations faites par Cummins au sein des peuplades « indigènes » (1) ?

Les discussions actuellement ouvertes sur les modifications des *cuti-* et des *intra-dermo-réactions à la tuberculine* doivent incontestablement retenir l'attention. Jusqu'à ces dernières années il était universellement admis que, dans les pays dits « civilisés », 95 p. 100 des adultes ayant atteint l'âge de vingt-cinq ans avaient une réaction positive, attestant l'existence d'une tuberculisation, dont la plupart n'avaient jamais, d'ailleurs, présenté aucun signe ni aucun symptôme.

Or voici qu'aujourd'hui les statistiques sont extrêmement différentes et nous permettent de reconnaître qu'un bon nombre d'adultes ont échappé à la contamination. Inclinons-nous devant ces constatations avec satisfaction ; elles nous permettent, je le répète, de reconnaître que les mesures prophylactiques que nous avons organisées ont produit d'heureux résultats.

Enregistrons maintenant qu'il existe un assez grand nombre d'adultes qui ont échappé à la tuberculisation. Reconnaissons que la tuberculisation n'est pas fatalement réservée à la première enfance, qu'il y a des sujets qui atteignent la deuxième enfance, l'adolescence, voire même l'âge adulte, sans avoir été inoculés par le bacille de Koch. Des cuti-réactions, pratiquées en séries chez l'adulte, permettent de vérifier l'existence incontestable de terrains vierges, *en ce qui concerne la tuberculose tout au moins*. Si je souligne cette restriction, c'est parce que j'estime qu'elle comporte des considérations importantes. Le jeune enfant, le nouveau-né — abstraction faite de certaines maladies héréditaires — n'a pas seulement un terrain vierge pour la tuberculose, mais aussi pour les autres maladies. Au contraire, plus l'adolescent et plus l'adulte avancent en âge, plus ils ont pu être exposés à des infections, à des intoxications, à des états pathologiques variés, qui ont modifié les caractères humoraux de leur organisme ; si leur terrain est encore vierge vis-à-vis de la tuberculose, il n'a plus cependant la même virginité générale. Ainsi pouvons-nous comprendre comment, les *conditions de terrain* étant fort différentes selon les individus et plus ou moins favorables ou réfractaires à la germination bacillaire, les manifestations de la primo-infection tuberculeuse ne sont pas toujours les mêmes et, particulièrement, pourquoi elles peuvent différer chez l'adulte de ce qu'elles sont chez le petit enfant, en raison des différences de terrains qui ne sont pas également vierges.

L'importance de ces considérations est, à mon avis, considérable ; elle occupe une place de tout premier ordre dans le *déterminisme du polymorphisme anatomo-clinique de la tuberculose*, aussi bien pour ce qui est de la primo-infection que des réinfections et rechutes.

Ainsi que je ne cesse de le soutenir, depuis bien des années (2), ce polymorphisme anatomo-clinique de la tuberculose trouve son explication dans la variabilité de l'importance et du mode d'association des trois facteurs qui en commandent le déterminisme : le *germe*, le *terrain*, la *voie de pénétration et de propagation.*

Suivant que les germes sont plus ou moins nombreux, plus ou moins virulents, suivant qu'ils pénètrent par la voie sanguine ou lymphatique ou par toute autre voie, sur un terrain plus ou moins favorable ou réfractaire, les conséquences de l'ensemencement seront plus ou moins différentes, plus ou moins importantes ou minimes.

Une primo-infection massive par *voie sanguine* se traduira par une tuberculose généralisée, par un processus de granulie, dont la manifestation la plus apparente sera la méningite à la période terminale d'une bacillémie tuberculeuse.

La pénétration par les *voies lymphatiques*, que j'ai étudiée dans la conférence donnée le 6 octobre 1937 au centre de l'*Associacio Medica Argentina*, peut provoquer des manifestations elles-mêmes très variables, soit que le bacille reste localisé dans les ganglions, soit qu'il gagne, de proche en proche, les poumons, après avoir passé par les amygdales et cheminé progressivement le long des chaînes ganglionnaires cervicales et médiastinales (3).

(1) CUMMINS, La tuberculose chez les tribus primitives et sa relation avec la tuberculose des pays civilisés (*Revue internationale d'hygiène publique*, sept. 1920).

(2) J'ai réuni les bases fondamentales de cette conception dans mes *Réveils de la tuberculose pulmonaire chez l'adulte* (Masson, édit.). Je les ai résumées, au cours de la séance consacrée à la primo-infection tuberculeuse par les *Assises nationales de la médecine française*, le 10 janv. 1937.

(3) ÉMILE SERGENT, GASPAR et GADAUD, Infection tuberculeuse expérimentale du cobaye par la voie lympho-ganglionnaire (*Arch. médico-chirurg. de l'appareil*

L'observation que j'ai publiée dans le *Paris médical*, le 4 janvier 1930, est, à cet égard, bien démonstrative. Une jeune femme fait une fausse couche de quatre mois et, ensuite, diminue son alimentation pour « conserver sa ligne ». Son état général fléchit. Elle fait une *angine* qui dure et s'accompagne d'une adénopathie cervicale droite, en chaîne, jusqu'à la clavicule, où elle est exubérante. Puis, cette chaîne ganglionnaire se poursuit et gagne les ganglions du médiastin, dont le groupe hilaire droit est le point de départ d'une tramite et d'une périlobulite, qui, bientôt, prend la forme d'une tuberculose miliaire de tout le poumon ; on constate la présence de bacilles de Koch dans l'expectoration ; la mort survient peu après.

Parfois, le bacille pénétrera par les *voies digestives*, à la suite d'ingestion de lait, par exemple ; après avoir franchi, englobé par les phagocytes, la barrière intestinale, il gagnera les lymphatiques du mésentère, le canal thoracique et arrivera au poumon, où il s'arrêtera parce que la circulation y est ralentie. Il colonisera sur place et provoquera le chancre d'inoculation, suivi de la réaction ganglionnaire, selon la conception de Ghon, de Kuss, de Calmette.

D'autres portes d'entrée sont encore possibles, telle la *voie cutanée*. J'ai vu, il y a plus de trente ans, à l'hôpital Saint-Louis, une fillette de six ans qui avait sur la joue droite une ulcération à bords arrondis et, sous le maxillaire, un gros ganglion ; je songeai tout d'abord à la syphilis, car, quelques semaines auparavant, j'avais constaté des lésions analogues chez une petite fille de quatre ans, que son oncle, syphilitique en pleine période secondaire, avait embrassée sur la joue ; or le père de la petite fillette de six ans était un tuberculeux non syphilitique, grand cracheur de bacilles, et je pus constater dans l'ulcération de la joue de nombreux bacilles de Koch ; le père avait inoculé son enfant en l'embrassant ; le complexe primaire, véritable chancre tuberculeux d'inoculation avec le ganglion satellite, ne se trouvait pas dans le poumon, mais sur la peau ; il était identique à celui qu'on constate chez le cobaye après l'inoculation cutanée ; ce qui achève de montrer l'intérêt de cette observation, c'est que, peu après le début de ce complexe tuberculeux primaire, la fillette fit un érythème noueux typique, traduisant la généralisation de l'infection et évoquant la comparaison avec la période secondaire de la syphilis.

Ces constatations et bien d'autres, plus ou moins analogues, nous permettent de prêter une attention plus grande qu'on ne le fait généralement aux remarques de mon ami regretté, André Jousset. Jousset soutenait que, dans le fameux complexe primaire ganglio-pulmonaire, ce n'était pas le poumon qui était atteint le premier, mais le ganglion ; le bacille pénètre par la voie digestive, gagne les ganglions mésentériques et, de là, le canal thoracique et les chaînes ganglionnaires médiastinales.

L'ensemble de ces considérations générales, de ces constatations cliniques, jointes aux constatations expérimentales, nous permet de comprendre le polymorphisme possible de la primo-infection et, par suite, l'importance des éléments sur lesquels il convient d'en fonder le diagnostic, parfois si difficile et, tout au moins, si discutable, surtout chez l'adulte.

Ces éléments fondamentaux peuvent être rangés en deux groupes essentiels, dont l'importance respective peut varier à l'infini et qui correspondent aux *signes locaux* provoqués par le foyer d'inoculation et aux *symptômes généraux* liés aux modifications de l'état humoral par le processus toxi-infectieux.

N'ayant en vue, dans cet exposé, que la primo-infection de l'adolescent et de l'adulte, je n'insisterai pas sur la description des manifestations cliniques de la primo-infection de la petite enfance, qui peuvent être extrêmement variables, allant de la toxi-infection générale à type de septicémie avec méningite terminale au simple complexe primaire ganglio-hilaire, parfois si minime qu'il peut passer complètement inaperçu.

Si la primo-infection du jeune enfant n'est pas mortelle, elle laisse, si bénigne et si inap-

respiratoire, n° 4, 1932). — ÉMILE SERGENT et GASPAR, La pénétration et la propagation de la tuberculose par les voies lymphatiques cervicales. Étude expérimentale (*Presse médicale*, 21 décembre 1932). — ÉMILE SERGENT, Tuberculisation pulmonaire par propagation cervicale et médiastinale (*Paris médical*, 4 janvier 1930). — BERTHET, Thèse sur le « Rôle des voies lymphatiques dans la genèse de la tuberculose pulmonaire ». Leurs rapports avec la tuberculose interstitielle (Doin, édit.). — ARLOING, BERTHET et VACHON, Le rôle des voies lymphatiques cervicales dans la propagation de la tuberculose (*Société d'études scientifiques sur la tuberculose*, mars 1935).

parente qu'elle ait été, des *stigmates indélébiles* des lésions locales qu'elle a provoquées, stigmates décelables par l'exploration radiologique et dont les constatations nécropsiques ont permis d'affirmer l'existence, et des *séquelles définitives* de l'imprégnation tuberculeuse de l'organisme, séquelles constituées par l'*état allergique* et dont la cuti-réaction positive sera le test indiscutable.

C'est pourquoi, *avant d'admettre l'existence d'une primo-infection chez l'adolescent ou chez l'adulte, il faut écarter la possibilité d'une tuberculisation pré-existante, datant de la première ou de la seconde enfance, et qui a été inapparente ou méconnue.*

Combien de fois ai-je pu constater que des adénopathies considérées comme dues à des poussées d'adénoïdite à rechutes étaient, en réalité, des manifestations d'une tuberculose plus ou moins froide ! Combien de fois ai-je pu constater que des soi-disant « fièvres de croissance » étaient le masque derrière lequel se dissimulait une primo-infection sournoise, dont la cuti-réaction et l'exploration radiologique révélaient l'existence ! Combien de fois, chez des adolescents et chez des adultes, ai-je pu constater qu'une soi-disant « fièvre muqueuse », c'est-à-dire fièvre typhoïde bénigne, n'était que la révélation d'une primo-infection, sous la forme d'une typho-bacillose ! Combien de fois ai-je pu, chez de grands adolescents ou chez des adultes, présentant des signes actuels incontestables de tuberculose évolutive, retrouver, dans leur passé, par un interrogatoire méthodique et impartial, le souvenir de tel ou tel de ces états pathologiques, et, constatant leurs stigmates locaux et leurs séquelles humorales, m'assurer que ces sujets ne faisaient pas une primo-infection, mais une réinfection, une primo-rechute ! L'inoculation tuberculeuse a passé inaperçue ; elle n'en existe pas moins. Bien souvent, même, elle pourra, sans que survienne la moindre réactivation, être mise en évidence à l'occasion d'un examen systématique, tel que ceux qui sont faits actuellement chez les jeunes soldats, au moment de leur incorporation, ou chez les jeunes étudiants, dans le but de dépister des tuberculoses ignorées.

Qu'on ne se méprenne pas sur le sens des réserves que j'estime opportun de faire quant à l'exactitude des idées actuellement en vogue sur la fréquence des primo-infections tuberculeuses chez l'adulte. J'admets et j'affirme que la primo-infection de l'adulte est de moins en moins rare, et je trouve dans cette constatation, je le répète, la preuve des résultats heureux que la lutte contre la tuberculose a obtenus en organisant les sages mesures prophylactiques qui s'imposaient et qui ont, tout d'abord, visé la protection de l'enfance.

Qu'il me soit permis de rappeler que, dès 1924, avec Henri Durand et Cottenot, j'ai apporté plusieurs observations de tuberculose ganglio-pulmonaire de l'adulte et du jeune adulte, liées à une primo-infection (1), *et que j'ai combattu, à ce moment, l'erreur qui tendait à nier la possibilité de ces grosses adénopathies chez l'adulte, sous le prétexte qu'elles ne pouvaient exister qu'au cours de la primo-infection, apanage de l'enfance. J'ai trouvé quelque satisfaction en constatant, dans ces temps derniers, que ceux qui s'étaient le plus dressés contre cette idée se trouvaient actuellement parmi les plus ardents propagandistes de la fréquence de la primo-infection tuberculeuse chez l'adulte !*

Déjà, dès 1906, avec Combier (2), *j'avais publié, à la Société médicale des hôpitaux, des observations qui montraient que l'adénopathie trachéo-bronchique tuberculeuse pouvait se voir chez l'adulte et, même, atteindre des proportions considérables.*

Les faits recueillis pendant la guerre, notamment sur les soldats des troupes noires, ont apporté une précieuse confirmation à ces constatations, ainsi que je l'ai déjà rappelé plus haut.

Je n'ai rien à changer à ce que j'écrivais en 1924 (*loc. cit.*) : « *Nous pensons que cette divergence* (entre les partisans et les adversaires, à cette époque, de la présence des grosses adénopathies hilaires chez l'adulte) *trouve son explication dans une erreur de position de la question et qu'elle peut être levée si, à la notion d'âge, on substitue celle de la primo-infection ou de la réinfection. Peu importe que le sujet soit jeune, très jeune même, ou qu'il soit adulte*

(1) Émile Sergent, Henri Durand et Cottenot, *Revue de la tuberculose*, octobre 1924 : « Les grosses adénopathies hilaires dans la tuberculose de l'adulte. La tuberculose ganglio-pulmonaire du jeune adulte. »

(2) Émile Sergent et Combier, *Société médicale des hôpitaux*, 10 février 1906. — Émile Sergent, *Études cliniques sur la tuberculose* (2e édition, p. 121 ; Maloine, édit.).

ou même déjà avancé en âge; la seule notion qui compte est celle de l'état vierge ou « allergique » du terrain sur lequel se développe la tuberculose. Si l'adulte, à mesure surtout qu'il avance en âge, fait beaucoup moins souvent de grosses réactions ganglionnaires, c'est parce qu'il est, beaucoup plus rarement que l'enfant, indemne de toute inoculation tuberculeuse antérieure. Si la tuberculose de l'adulte ne s'accompagne qu'exceptionnellement de cette réaction ganglionnaire, souvent prépondérante, c'est parce qu'elle est une tuberculose de réinfection ou de réactivation. La notion expérimentale du « phénomène de Koch », les particularités du terrain allergique rendent compte de ces différences réactionnelles. »

Si cette forme ganglio-pulmonaire peut être une des manifestations, comme elle l'est chez l'enfant, de la primo-infection tuberculeuse, elle est loin d'en être la seule. *Comme chez l'enfant, le polymorphisme anatomo-clinique est très grand.* Reconnaissons, tout d'abord, que cette primo-infection à type ganglio-pulmonaire de l'adulte peut, comme chez l'enfant, être plus ou moins apparente et minime, qu'elle peut passer inaperçue, qu'elle peut se terminer par la guérison clinique, qu'elle peut aboutir, plus ou moins rapidement, à un essaimage broncho-pulmonaire, à une généralisation miliaire ou granulique, à une bacillémie avec méningite terminale, qu'elle peut se compliquer d'érythème noueux...

Actuellement, on admet que la primo-infection tuberculeuse du jeune adulte et de l'adulte peut se révéler par un syndrome de pneumopathie lobaire, comme Rist et Ameuille l'ont montré les premiers, ou par un syndrome pleural, ainsi que Courcoux et Alibert en ont rapporté des observations, qui viennent confirmer les premières constatations de Landouzy. A ce propos, je rappellerai les constatations que j'ai faites avec Henri Durand, établissant que la pleurésie tuberculeuse est associée à une lésion pulmonaire corticale, qui passe inaperçue, parce que, très minime, elle se dissimule derrière l'épanchement pleural qui n'en est que la conséquence. Ainsi comprise, la pleurésie tuberculeuse dite « primitive » n'est primitive que parce que, tout en étant secondaire à la localisation pulmonaire cliniquement inapparente, elle est la manifestation révélatrice de la primo-infection. Dans cette pleurésie de primo-infection, comme dans la pneumopathie de primo-infection, la réaction ganglionnaire hilaire est toujours importante.

Il n'en est pas ainsi dans les pneumopathies lobaires ni dans les pleurésies qui apparaissent à titre d'accidents de réinfection et qui sont les plus fréquentes ; j'ose même dire qu'il convient de n'accepter qu'avec des réserves sages et prudentes le caractère de primo-infection de ces pneumopathies lobaires et de ces pleurésies, et j'insiste ici sur l'interprétation impartiale qu'il convient de donner aux constatations sur lesquelles se base ce diagnostic de primo-infection, aussi bien du point de vue de la valeur des signes cliniques et radiologiques que du point de vue de la valeur des réactions à la tuberculine.

A l'appui de ces réserves je pourrais relater de nombreuses observations dans lesquelles la réactivation d'anciens foyers tuberculeux se traduisait par des signes cliniques et radiologiques analogues, sinon tout à fait identiques, à ces formes pleurales ou pneumopathiques lobaires dites de primo-infection. Les anciennes lésions ganglionnaires hilaires devenaient le siège d'une réaction se traduisant sur le film radiographique par un empâtement de la région du hile, à contours plus ou moins flous ou nuageux, en même temps qu'on pouvait distinguer l'image d'un foyer lobaire ou juxta-scissural ou d'un épanchement pleural.

Dans un récent article du *Progrès médical*, j'ai insisté sur ces faits et cité dans tous ses détails une observation bien démonstrative (1) :

Une jeune femme de vingt-neuf ans entre dans mon service de clinique pour une pleurésie séro-fibrineuse droite, qui avait été considérée, tout d'abord, comme une manifestation de primo-infection tuberculeuse. L'enquête clinique, poursuivie méthodiquement, nous permit de rétablir la vérité en mettant en évidence la succession d'une série d'épisodes antérieurs. Il ne s'agissait nullement d'une primo-infection tuberculeuse à type de pleurésie, mais d'une poussée évolutive, de forme pleuro-pulmonaire, par réactivation subaiguë d'anciens foyers hilaires visibles sur la radiographie, réactivation provoquée par une déficience générale de l'organisme à l'occasion

(1) ÉMILE SERGENT, MAURICE RACINE et Mlle ŒMICHEN, Primo-infection et primo-rechute tuberculeuses (*Progrès médical*, 2 juin 1937).

d'une grossesse survenue dans un état de troubles hépatiques durant depuis deux ans.

La *cuti-réaction*, mieux encore l'*intradermo-réaction à la tuberculine*, lorsqu'elle est positive, permet de conclure sans discussion que le sujet est tuberculisé ; elle ne permet pas de conclure à la nature tuberculeuse de toutes les affections dont il peut être atteint dans le moment présent. Ce n'est pas parce qu'un malade, porteur d'un épanchement pleural, réagit positivement à la tuberculine que nous avons le droit d'affirmer la nature tuberculeuse de son épanchement. Il suffit de se souvenir des pleurésies des cardiaques et des rhumatisants ; la réaction positive à la tuberculine est due à une tuberculisation ancienne, qui n'est pour rien dans la manifestation pathologique actuelle. Le caractère positif de cette réaction n'aurait une valeur diagnostique, quant à la nature tuberculeuse, que si, jusque-là et toujours négative chez le malade, elle était devenue positive à l'occasion de la maladie actuelle. Inversement, le résultat négatif de la tuberculino-réaction n'autorise pas à rejeter sans discussion la nature tuberculeuse possible d'un état pathologique. En effet, sous l'influence de circonstances occasionnelles qui modifient, de façon plus ou moins profonde, éphémère ou durable, l'équilibre instable que constitue l'*état allergique*, la tuberculino-réaction, positive jusqu'à l'apparition de la circonstance occasionnelle, devient négative : l'*anergie* a remplacé l'allergie. Une cuti-réaction, une intradermo-réaction négative, ne signifie donc pas, en toute certitude, que le malade n'a jamais eu aucun contact avec le bacille de Koch, qu'il est en état de terrain vierge vis-à-vis de la tuberculisation ; elle peut simplement être la conséquence de cet état d'anergie ; tel peut être le cas pour ces sujets qui font une maladie quelconque intercurrente (crise de rhumatisme, infection quelconque...).

Ces constatations nous permettent de saisir et de comprendre la complexité du problème qui se pose devant nous, lorsqu'il s'agit de discuter, chez un adulte, si la maladie tuberculeuse, dont nous constatons actuellement les manifestations apparentes et incontestables, est une primo-infection ou une réinfection autogène ou hétérogène. Combien notre décision peut-elle être hésitante si la primo-infection a été complètement inapparente, si aucune manifestation antérieure, pulmonaire ou autre, de cette tuberculisation n'a jamais été constatée, si la tuberculino-réaction est actuellement positive et si nous ne savons pas si elle l'était déjà avant la maladie actuelle !

***

Telles sont les réflexions qui se présentent à mon esprit après de nombreuses années d'observation clinique.

Avant d'affirmer, chez un adulte, la primo-infection tuberculeuse, il faut, avec rigueur, méthode et impartialité, sans se laisser guider par les théories en vogue, faire une enquête minutieuse sur le passé du malade et sur les conditions étiologiques qui paraissent à l'origine de la maladie actuelle, en se souvenant que le tableau clinique d'une primo-infection peut être identique à celui d'une réinfection.

C'est surtout lorsqu'on sera en présence de la première manifestation de ce réveil d'une tuberculose inapparente et en sommeil que le diagnostic pourra être hérissé d'obstacles. C'est à cette éventualité que je considère comme important de réserver la dénomination de *primo-rechute*. Cette notion de la primo-rechute, qui, sans en nier l'existence, restreint le cadre, à mon sens, beaucoup trop élargi, de la primo-infection de l'adulte dans nos pays « civilisés », me paraît plus conforme à la vérité clinique.

LA VIE FAMILIALE DU TUBERCULEUX

PAR

E. RIST

Ce n'est pas tout que d'avoir diagnostiqué avec certitude la tuberculose pulmonaire chez un malade, ni que d'avoir présumé l'étendue, l'allure évolutive de ses lésions et le degré de résistance organique qu'il est en mesure de leur opposer. Ce n'est pas tout que d'avoir établi judicieusement à son usage un programme thérapeutique. Il reste encore au médecin une tâche importante à accomplir.

Ce tuberculeux n'est pas un isolé dans la vie. Il a un foyer, une famille à laquelle il est indissolublement lié et dont le médecin ne peut, ne doit ni faire abstraction, ni se désintéresser, pas plus que de la profession ou du métier dont notre homme est solidaire, dont il dépend, et qui même parfois dépend de lui. L'individu, seul objet de la médecine hippocratique, est une abstraction. Et l'homme n'est rien s'il n'est un être sociable. Je veux me borner aujourd'hui à considérer le tuberculeux en fonction de sa famille, cellule sociale primordiale, fondement essentiel sur lequel tout le reste est — ou devrait être — bâti.

Voyons d'abord la chose du point de vue le plus simple, et qui saute aux yeux, celui de la contagion. On sait assez que le foyer familial est le milieu le plus propice à la contamination tuberculeuse. Qu'il le soit pour l'enfant, cela est abondamment démontré. L'immense majorité des tuberculoses de l'enfance se contracte au foyer même. Cette contagion, il est de notre devoir d'en dépister la source pour éviter que, se répétant d'une façon ininterrompue, elle n'aggrave la maladie de l'enfant que l'on nous amène, pour éviter aussi qu'elle n'atteigne d'autres participants à la vie du foyer, — enfin pour entreprendre le traitement du contaminateur. Et cela seul justifie pour le médecin et lui impose une enquête familiale. A l'hôpital, au dispensaire, nous sommes si habitués à avoir pour collaboratrices d'une telle enquête des assistantes sociales et des infirmières visiteuses spécialisées dans cette mission, que le problème nous paraît facile. Nous le voyons se résoudre presque automatiquement. Mais dans la pratique quotidienne de ville nous n'avons pas ce privilège, et nous sommes réduits à nos propres initiatives qui, si elles ne sont pas animées par un propos ferme et délibéré, soutenues par une persévérance que rien ne décourage, risquent souvent d'être inopérantes. Si le médecin est appelé au domicile de l'enfant malade, il a chance de s'apercevoir de bien des choses et de mener assez rapidement son travail de dépistage. Mais si l'enfant lui est conduit à son cabinet, l'entreprise devient plus délicate. On se heurte souvent à des réticences, parfois même à une véritable indignation. Le soupçon que la maladie ait pu être contractée par contagion dans la famille est ressenti comme une injure. N'importe! il faut aller jusqu'au bout et ne se tenir satisfait que lorsque tous les membres du foyer auront été examinés médicalement et, cela va sans dire, passés à l'écran. Le contaminateur une fois découvert, il y aura à le persuader de se faire traiter d'une part, et de se rendre inoffensif d'autre part en s'isolant d'avec les siens. Point n'est besoin d'insister sur les bouleversements souvent dramatiques que ces mesures déterminent dans une famille, ni sur le tact, la bienveillante coopération, mais aussi la fermeté dont le médecin doit faire preuve pour qu'on accepte et suive ses directives.

Mais nous n'avons pas affaire qu'à des enfants contaminés. Chez l'adulte, le jeune adulte surtout, il n'est pas rare de trouver à l'origine d'une tuberculose active une contagion familiale. Récemment, faisant une enquête très approfondie sur les conditions d'éclosion de la tuberculose pulmonaire chez cent étudiants en traitement au sanatorium qui leur est destiné, M[lle] Marie de Neyman (1) a trouvé vingt-neuf de ces jeunes gens qui avaient subi des contacts prolongés avec quelque membre tuberculeux de leur famille. Une telle proportion est loin d'être négligeable. Certes, à mesure que l'homme avance en âge, les chances qu'il a de rencontrer hors du milieu familial des sources de contamination tuberculeuse vont en augmentant, sans parler des réinfections endogènes auxquelles diverses circonstances peuvent l'exposer. Il n'en est pas moins vrai que tout cas nouvellement éclos de tuberculose pose ce problème de la contagion familiale possible, et impose d'autre part — plus impérieusement encore que lorsqu'il s'agit d'un enfant, qui, n'expectorant pas, n'est guère contagieux — de protéger la famille par des mesures appropriées.

Tout cela est si bien connu que je ne m'y arrête pas. Il me faut pourtant avouer — et cela est triste à dire — que l'on rencontre trop souvent encore des tuberculeux vivant au sein de leur famille sans qu'aucune précaution soit prise, tout simplement parce qu'un médecin n'a pas eu le souci, ou n'a pas eu le courage de les prescrire, ou, les ayant prescrites, de veiller à ce qu'elles soient appliquées.

(1) D[r] M. DE NEYMAN, Conditions d'éclosion de la tuberculose pulmonaire chez les étudiants, *Thèse de Paris*, 1940.

***

La préoccupation prophylactique n'est point la seule raison qu'ait le médecin de prendre contact avec la famille de son malade. Il en est une autre, tout aussi importante et sur laquelle je m'étendrai davantage. C'est qu'il doit s'assurer de la collaboration de la famille pour que le tuberculeux soit soigné le mieux possible. Quand cette collaboration s'offre intelligente, compréhensive, sincère, on est sûr un terrain solide et les perspectives en sont améliorées d'autant. Fait-elle défaut, la situation devient parfois inextricable.

Ce qui est particulier à la tuberculose, c'est d'être une maladie de très longue durée, dont la guérison ne s'obtient qu'au prix de lourds sacrifices de tout ordre, et qui, pendant une période pouvant s'étendre sur plusieurs années, est incompatible avec tout travail. Elle met donc celui qu'elle atteint dans un état de dépendance économique. S'il est chef de famille, si c'est lui qui, par ses gains professionnels, fait vivre et subsister les siens, c'est une catastrophe. S'il est adolescent, étudiant, s'il se prépare à une carrière ou qu'il vient d'y entrer, c'est une charge parfois très pénible qui incombe à la famille, car il est bien plus coûteux de vivre dans un sanatorium, même de prix modeste, que de poursuivre ses études sous le toit familial. Ce sont aussi des prévisions d'avenir qui s'effondrent. Ce jeune homme, dont une hémoptysie vient de révéler la maladie, allait peut-être, dans quelques mois, remplacer à la tête de son entreprise ou de son commerce un père vieilli, fatigué et aspirant au repos. Au lieu de cela, c'est lui qui sera astreint à un repos forcé, et son père reprendra le harnais qu'il espérait quitter.

Ou bien encore notre malade était admis dans une grande école ou venait de passer le concours d'entrée à une carrière publique d'où sont exclus les tuberculeux ; il était sur le point de soulager sa famille de son entretien. Et voilà qu'il lui redevient à charge et que sa carrière est brisée dans l'œuf. Je pourrais en dire long sur ce thème, si je faisais appel à mes souvenirs. Mais c'est assez pour faire comprendre que le problème économique est souvent à lui seul fort difficile et angoissant. La famille est parfois si désemparée qu'elle ne lui voit aucune solution. Il n'est nullement indiscret de la part du médecin, il est même recommandable, qu'il se fasse mettre au courant des ressources du foyer, afin d'y adapter ses prescriptions et de suggérer les moyens les plus économiques de les mettre en œuvre. Et l'on s'aperçoit alors qu'on a à portée de la main ce qu'on croyait hors d'atteinte. Une expérience — qui commence à être longue — m'a appris qu'il n'est pas de situation matérielle vraiment inextricable quand on se donne, pour la débrouiller, la peine qu'il faut. Prenons exemple, à ce po[int] de vue, sur nos assistantes sociales, et sou[ven]ons-nous des miracles qu'elles accomplisse[nt] : miracles du bon sens, de l'ingéniosité et d[e] persévérance.

Voilà pour la collaboration économique. L[a] collaboration morale, presque plus nécessaire encore, est chose bien plus délicate. Parfois, dès le début, le médecin s'aperçoit que les principaux obstacles qu'il rencontrera dans son entreprise de guérison lui seront opposés par la famille même de son malade. Et cela commence au premier contact. La consultation à son cabinet est souvent précédée de la visite d'un parent, époux, père, mère, frère ou sœur. Ou bien c'est un parent éloigné, un ami que la famille a délégué. « Docteur, si vous trouvez quelque chose dans les poumons du malade que vous verrez demain, promettez-moi de ne pas le lui dire. Il ne le supporterait pas. De se savoir atteint de cette terrible maladie ne ferait qu'aggraver son état. Je le connais trop bien pour ne pas en être sûr. Vous me direz, à moi seul, ce qui en est, et je m'arrangerai pour qu'il suive vos directives. » Après quoi ce parent bien intentionné spécifie que ces directives ne devront être ni la cure sanatoriale qu'il réprouve, ni le pneumothorax dans lequel il n'a aucune confiance. Je refuse toujours, pour ma part, de jouer le rôle qu'on m'assigne ainsi dans ce petit complot familial. La première condition pour qu'un tuberculeux guérisse, c'est qu'il sache de quel mal il est atteint. Il appartient au médecin de le lui dire avec tous les ménagements que lui dictera sa connaissance du cœur humain. Mais il lui doit avant tout la vérité. On n'obtient pas d'un homme, même de médiocre intelligence, qu'il fasse tous les sacrifices, qu'il accepte tous les renoncements qu'implique le traitement rationnel de la tuberculose si on le laisse dans l'ignorance du dan-

ger qui le menace. Il ne se résoudra pas à abandonner toute activité, à quitter ses devoirs et ses plaisirs, à se séparer des êtres qui lui sont chers pour une simple bronchite ou pour un de ces euphémismes, congestion, pleurite, ganglions, sclérose, dont trop de médecins le leurrent et finissent par se leurrer eux-mêmes. Durant toute la longue épreuve, il faudra qu'il connaisse son ennemi et qu'il le regarde en face s'il veut déjouer ses embûches et le vaincre. C'est chimère que de tenter de guérir un tuberculeux à son insu, ou malgré lui. D'ailleurs ces aggravations que l'on attribue à la révélation de la vérité, je ne les ai jamais vu se produire. Bien au contraire, le plus ordinairement, le tuberculeux à qui l'on dit enfin ce qu'il a en éprouve un soulagement. C'est qu'on l'a délivré du doute. Car, à part lui, il se demandait si son mal n'était pas plus sérieux qu'on ne voulait l'en persuader, il devinait de pieux mensonges dans les encouragements de son entourage. Or il n'est rien que l'homme supporte plus péniblement que le doute. Celui-ci levé, devant une situation nette, devant une ligne de conduite clairement tracée, il se ressaisit et prend la décision indispensable à son salut. Au médecin d'obtenir de la famille qu'elle l'aide à s'y tenir et de discerner ceux de ses membres qui en sont le mieux capables.

Souvent alors il découvrira des choses auxquelles un stage dans un service de psychiatrie l'aura préparé, et qu'en tout cas l'expérience de la vie lui enseignera, s'il est clairvoyant et s'il exerce la médecine non comme un métier vulgaire, mais comme une profession requérant la connaissance de l'homme tout entier. Dans ce microcosme qu'est une famille ne règnent pas nécessairement l'union, la concorde, la compréhension mutuelle ; et les apparences qui le feraient penser sont parfois trompeuses. Il est des conflits intérieurs soigneusement dissimulés et dont les êtres mêmes qu'ils opposent et meurtrissent ne sont pas toujours conscients. Des mésententes secrètes, des jalousies, des refoulements — comme disent les psychanalystes — jouant un rôle dissolvant dans plus d'un foyer qu'à première vue on croirait harmonieux contribuent pour une part au déclenchement de la tuberculose et font obstacle à sa guérison. Dans un passage célèbre de son livre, Laennec parle des « passions tristes » comme de l'un des facteurs étiologiques de la phtisie. La découverte de la nature infectieuse de la maladie par Villemin ni celle de son agent spécifique par Robert Koch n'ont diminué l'importance de cette notion. Ce que Laennec entendait par ce terme un peu vague, et qui sent son époque, de passions tristes, ce sont toutes les préoccupations d'ordre émotif ou moral qui ont un caractère obsédant et déprimant, le chagrin le plus naturel et le plus légitime, cela va sans dire, mais aussi ces « délectations moroses » dont parlent les théologiens, ces peines ou ces déceptions qui ne peuvent ou n'osent s'avouer, ces désarrois intimes qui ébranlent la résistance devant la maladie et conduisent même certains à s'évader vers la maladie pour y trouver un refuge ou à mettre bas les armes devant elle. C'est par excellence dans le milieu familial que se créent les complexes psychologiques que le médecin doit savoir dépister.

Dans le travail de M[lle] Marie de Neyman, auquel je faisais allusion plus haut, on trouve là-dessus quelques précisions d'un grand intérêt. Sur les 100 étudiants tuberculeux, objets de son enquête, 11 étaient mariés. Parmi les 89 célibataires, 49 seulement vivaient chez leurs parents, 2 dans leur famille indirecte, 20 habitaient seuls, à l'hôtel ou dans une cité universitaire, 18 étaient pensionnaires. L'auteur souligne cette forte proportion d'étudiants vivant en dehors du foyer familial comme une des causes prédisposant indirectement à la tuberculose par les mauvaises conditions de vie qu'elle entraîne. Mais, scrutant par ailleurs l'atmosphère familiale qui régnait chez les 49 favorisés vivant à la maison, elle constate que dans 31 cas seulement il s'agissait d'une famille au complet dont les membres vivaient en bonne harmonie. Dans 6 cas, l'atmosphère familiale se trouvait troublée. Dans 3 cas, les parents étaient divorcés, condition éminemment favorable aux complexes dissolvants dont je parlais tout à l'heure. Dans 9 cas, l'un des parents était décédé, et dans l'un de ceux-ci le climat, à la suite d'un remariage, était devenu très orageux. En définitive, près des trois cinquièmes des étudiants ne jouissaient pas de l'atmosphère paisible d'un foyer normal. Encore ne savons-nous pas dans quelle proportion ceux qui vivaient seuls étaient à l'abri de ces traumatismes psychiques permanents nés au sein de la famille

et qui se perpétuent malgré la séparation. Ces données, pour succinctes qu'elles soient, sont très significatives. Il ne s'agit pourtant que d'étudiants, c'est-à-dire de très jeunes gens. A un âge plus avancé, les occasions de malaise familial se multiplient. Il est bien rare que le médecin soit en mesure de mettre un terme à ces conflits dont le retentissement est si néfaste sur l'évolution de la tuberculose. On ne change pas les caractères, on ne réajuste pas ce qui était disloqué depuis des années. Au moins peut-on s'efforcer d'atténuer les effets d'une dysharmonie — si foncière qu'elle soit — en supprimant ou en espaçant les contacts vulnérants, les occasions de dispute ou de colère. Et pour cela rien ne vaut l'éloignement. C'est une des raisons, parmi beaucoup d'autres, pour exiger que les premières phases du traitement se passent en sanatorium, à la condition, bien entendu, que l'établissement choisi convienne à la situation psychologique autant qu'à la situation proprement médicale du malade, que celui-ci soit assuré d'y rencontrer la paix de l'âme en même temps que le repos du corps, et que le médecin, sous la direction duquel il s'y trouvera, soit un de ces hommes à qui, selon le mot de Térence, rien de ce qui est humain ne demeure étranger.

Mais admettons, ce qui heureusement se voit, et plus souvent que ne le pensent certains pessimistes, admettons, dis-je, que notre tuberculeux vive dans une famille unie, compréhensive, collaborant de son mieux avec le médecin. Même alors, l'envoi en sanatorium s'impose presque toujours, et précisément pour des raisons familiales, si favorables que paraissent être à première vue les conditions matérielles et morales que le malade trouverait chez lui pour se soigner. C'est que tout programme thérapeutique, en matière de tuberculose, comporte ce changement total d'existence qui se définit par la mise au repos. Il ne s'agit pas seulement du repos physique, déjà par lui-même difficile à instituer ailleurs que dans un milieu organisé pour cela, mais du repos intellectuel et plus encore émotionnel, de cette ataraxie qu'implique la rupture avec le genre de vie qu'on menait en santé et l'acquisition d'habitudes entièrement nouvelles. Or, au sein de la famille, tout concourt, si consciencieusement que chacun y mette du sien, à rendre impossible le vrai repos thérapeutique. C'est d'abord que tout y rappelle la vie de travail qu'y menait le tuberculeux avant de tomber malade. Comment pourrait-il s'en détacher, alors que les objets, les meubles, les murs de la chambre vers lesquels se porte sa vue, les bruits qui scandent l'écoulement du jour l'en font ressouvenir à chaque instant ? Les autres membres de la famille poursuivent leurs occupations coutumières. Il est seul à ne rien faire. Et pour peu qu'il ait le cœur bien placé, il en éprouve l'humiliation. De quoi s'entretiendrait-on avec lui, sinon des soucis quotidiens, de la marche heureuse ou inquiétante des affaires auxquelles il participait et dont il est exclu ? Pense-t-on qu'il puisse s'en désintéresser, quand tout se passe à son voisinage immédiat et qu'il reste, à proprement parler, dans l'ambiance même de son métier ou de sa profession ? Imagine-t-on un médecin malade qui ne tendrait pas l'oreille aux coups de téléphone, qui ne se sentirait pas moralement obligé de répondre à l'appel de tel client dont la confiance lui est précieuse ? Comment veut-on que le commerçant faisant sa cure à l'étage au-dessus de sa boutique, l'industriel demeurant au voisinage de son usine ne soient pas sans cesse aux aguets de ce qui se passe sans son contrôle ou sans sa direction ? Et peut-on se figurer une mère de famille se désintéressant des mille détails du ménage, abdiquant son rôle d'éducatrice de ses enfants, et restée présente ? Ne sera-t-elle pas impatiente à chaque heure du jour et d'autant plus préoccupée qu'elle se sentira plus impuissante ? La sollicitude même de ses proches est à charge au tuberculeux et noue plus étroitement le complexe d'infériorité imposé par la maladie.

Et puis, les meilleures intentions du monde se lassent à la fin. Quand, sous l'influence d'un repos même précaire, le malade s'améliore, quand son appétit est revenu, que son poids augmente, que sa bonne mine reparaît, on commence à trouver qu'il prolonge indûment son oisiveté, qu'il serait temps de secouer une inertie devenue superflue. Il lit dans les yeux de son entourage de muets reproches, et la situation que tout le monde avait acceptée de grand cœur quand le danger paraissait menaçant devient difficile à maintenir.

Il ne faut pas demander l'impossible, ni jouer la difficulté. Se reposer méthodiquement

est un art qui s'enseigne sous une discipline. Discipline à laquelle il faut d'abord se soumettre par force et selon les directives d'une autorité experte, celle du médecin de sanatorium; avant de l'accepter de bon gré, avant qu'elle ne devienne spontanée et pour ainsi dire automatique. C'est au sanatorium seulement que peut se faire cet apprentissage indispensable. Là, tout devient facile, car tout est conçu en vue de ce changement radical du mode d'existence sans lequel la guérison ne saurait être obtenue.

***

Mais le sanatorium n'est qu'un moyen en vue d'une fin. Et cette fin, c'est la guérison. Ce qu'il faut entendre par guérison en matière de tuberculose, ce qu'il nous est permis d'entendre par ce mot, depuis l'immense progrès que l'impulsion de Forlanini a fait faire à notre thérapeutique, ce n'est pas seulement la cicatrisation anatomique et la stérilisation bactériologique des lésions, ce n'est pas seulement le rétablissement d'un équilibre de santé, c'est le retour à une vie normale, au travail assurant l'indépendance économique, c'est la place reprise au foyer familial. Le médecin ne doit jamais perdre de vue ce but essentiel de ses efforts. Ce sont de pauvres guérisons que celles dont on se félicitait jadis et dont nous sommes bien obligés de nous contenter encore aujourd'hui quand le traitement est intervenu trop tard, quand il a été traversé de complications diverses, quand les lésions ont été trop étendues et trop destructives pour que la récupération fonctionnelle puisse jamais être suffisante. Pauvres guérisons qui font du malade un perpétuel valétudinaire, essoufflé au moindre effort et, bien qu'il n'expectore plus de bacilles et maintienne son poids, obligé à mille précautions assujettissantes. Pauvres guérisons surtout qui ont à ce point enraciné le malade dans la vie sanatoriale qu'il ne peut plus ou se persuade de ne pouvoir plus s'en passer. On voit de ces exilés volontaires ne se sentant heureux qu'au sanatorium ; ils lui gardent une reconnaissance mystique, et y reviennent toujours. De timides essais d'un retour à la vie des bien-portants ne leur ont donné qu'amertume et déboires. Les liens anciens définitivement dénoués, ils sont devenus esclaves de liens nouveaux. Désadaptés, désaxés, le courage leur manque pour renoncer à la maladie et accepter la guérison.

Cette déformation mentale et morale, que les médecins de sanatorium connaissent bien, il faut l'éviter à tout prix et, pendant le séjour même du tuberculeux à l'établissement de cure, le médecin ne négligera pas de préparer son retour parmi les siens. Aussi ce séjour ne doit-il guère dépasser le temps nécessaire pour que les lésions soient stabilisées, que la guérison soit en bonne voie, que la discipline soit acquise, les habitudes de prudence, de vigilance, de contrôle de soi-même implantées une fois pour toutes.

Il ne faut pas que, pendant cette durée, la famille s'accoutume trop aisément à l'absence de son malade. Il recevra des visites, convenablement espacées, qui rompront la monotonie de la cure, et au cours desquelles les proches se rendront compte par eux-mêmes de ce qu'est en réalité cette cure et se prépareront à en rendre possible la continuation à domicile. Ils auront compris. Ils n'oublieront pas non plus que tout ce qui se passe au foyer familial a ses répercussions sur l'évolution de la maladie. Hélas ! quand l'absence se prolonge, l'indifférence ou l'oubli font de tristes ravages si le ménage n'est pas construit sur le roc. Mes confrères médecins de sanatorium pourraient en dire long là-dessus. Que de guérisons arrêtées dans leur cours, que de rechutes mortelles qu'on ne s'expliquerait pas si l'on ne savait que le soupçon est né, puis qu'un beau jour la certitude est venue de l'infidélité d'une femme, des escapades d'un mari ou des graves mécomptes que donne un enfant paresseux ou difficile. Un médecin prenant au sérieux sa mission doit songer à ces choses, hâter au besoin le retour du malade avant que le danger ne soit devenu pressant, guider, avertir, conseiller, se montrer un ami sûr et ingénieux. Ce ne sera pas pour lui une mince satisfaction que d'avoir non seulement guéri son malade, mais préservé l'intégrité de son foyer. Satisfaction d'autant plus pure que personne, sauf lui, n'en saura jamais rien.

***

Mais voilà notre tuberculeux rentré chez lui. Si tout s'est bien passé, si la collapsothé-

rapie ou éventuellement la simple cure de repos ont donné des résultats de bon augure, c'est un autre homme. Il n'est plus sous le coup d'un diagnostic alarmant faisant peser sur son avenir la plus lourde menace. Il s'est réconcilié avec la maladie parce qu'il la sait guérissable, mieux, parce qu'il la sait en voie de guérison et distingue clairement les étapes de cette guérison. Il a acquis des habitudes dont il connaît le prix et qu'il est bien décidé à ne pas perdre. D'un être désemparé, prêt à s'abandonner, le sanatorium a fait un homme — ou une femme — que l'épreuve a mûri, qui s'est ressaisi. Il a un but devant les yeux, qui est de se réintégrer à la vie normale, avec prudence, avec sagesse, avec méthode, mais aussi avec confiance.

Les siens non plus ne sont plus tout à fait les mêmes que lorsqu'il les a quittés. L'atmosphère alors était dramatique, angoissante. Elle s'est rassérénée. La longue coupure a produit un effet salutaire. Elle a accoutumé à la patience. Et le médecin a beau jeu pour régler dans tous ses détails l'existence quotidienne de son malade. On le suivra d'autant plus docilement que, de mois en mois, de semaine en semaine, les progrès seront plus évidents. Puis viendra la prudente réadaptation au travail, à un travail choisi avec réflexion, mesuré avec précision et qui n'aboutira à sa plénitude que par étapes progressives. On sait assez que le porteur d'un pneumothorax efficace, judicieusement entretenu, devient souvent, bien avant l'abandon, capable d'une activité que rien ne distingue d'une activité normale.

Je viens de tracer un tableau qu'on pourrait taxer d'exagérément optimiste, si tous les phtisiologues ne savaient, par expérience, qu'on le rencontre plus souvent que ne pensent ceux à qui manque cette expérience. Mais j'admets volontiers que les choses ne se passent ainsi que lorsque les conditions les plus favorables se sont trouvées réunies : malade courageux et docile, famille compréhensive et coopérante, tuberculose se pliant au traitement, traitement poursuivi sans incidents fâcheux. Dans la pratique, les choses ne sont pas toujours aussi simples, et pendant longtemps elles requièrent toute la vigilance du médecin. Mais je ne puis entrer ici dans le détail complexe de ce qu'on appelle la conduite de la cure.

J'ai supposé notre malade revenu du sanatorium sans expectoration bacillifère, ce qui supprime une difficulté d'importance. Pourtant, même lorsqu'il crache encore des bacilles, il n'est pas malaisé, pourvu que son éducation ait été faite au sanatorium et que la famille ait, avec le temps, bien compris la situation, d'organiser une prophylaxie rationnelle et efficace. L'œuvre des Logements Sanatoria, qui, depuis bien des années, fonctionne dans un immeuble de l'Office des habitations à bon marché de la Ville de Paris, en donne le plus instructif exemple. On sait que dans cet immeuble chaque logement est occupé par une famille dont l'un des membres, le père ou la mère, est tuberculeux expectorant des bacilles. Il habite seul sa chambre où ne pénètrent pas les enfants. Il y a une marmite dans laquelle il stérilise, sur un réchaud à gaz, son crachoir, selon les méthodes éprouvées. Son linge corporel, ses mouchoirs, sa taie d'oreiller sont recueillis dans un sac de toile, mis à tremper dans une solution antiseptique avant d'être envoyés au blanchissage. Il participe à la vie de famille avec toutes les précautions nécessaires et suffisantes, sous le contrôle d'une infirmière visiteuse qui habite l'immeuble et n'a d'autre mission que ce contrôle. Depuis vingt-cinq ans que l'œuvre existe, les contaminations sont restées exceptionnelles et aucune n'a été grave. L'exemple ainsi donné est si frappant qu'il aurait dû être suivi par les administrations publiques ayant pour mission d'améliorer et d'assainir l'habitation ouvrière. On ne s'étonnera pas qu'il ne l'ait pas été, et que la bureaucratie ait accumulé les prétextes pour se soustraire à une tâche si évidente.

Lorsque le tuberculeux, encore contagieux, réintègre un foyer où il y a de jeunes enfants, la prophylaxie est plus difficile à organiser, parce que l'enfant est impulsif, spontané, joueur et se plie malaisément aux consignes rigoureuses d'une prophylaxie bien entendue. On ne saurait lui en vouloir d'obéir au naturel et normal comportement de son âge. La turbulence des enfants compromet l'indispensable calme qui doit régner au logis lorsque le tuberculeux a encore besoin de ménagements et de repos à des heures régulièrement observées. D'autre part, il n'est pas bon pour le développement psychique de l'enfant que les soucis des adultes pèsent trop sur sa propre vie, ni

qu'il ait sans cesse à contraindre son exubérance devant la maladie d'un des siens. Il se crée ainsi des complexes dangereux pour son avenir. Il faut donc être très circonspect en cette matière où tout est question d'espèces. Le médecin ne doit jamais se désintéresser de la saine éducation des enfants de ses malades ; c'est sur ses conseils que la famille s'adaptera aux circonstances pour en préserver l'intégrité.

***

Abordons maintenant un autre aspect — et non le moins important — de la vie familiale du tuberculeux. Jusqu'ici nous l'avons supposé membre d'une famille déjà existante, qu'il faut connaître, prendre telle qu'elle est, afin d'en tirer toutes les ressources pouvant concourir à la guérison du malade et à sa réadaptation pour une vie normale. Mais s'il s'agit de fonder une famille, de créer un foyer nouveau, que ferons-nous ? En d'autres termes, quand, et dans quelles conditions, peut-on permettre le mariage au tuberculeux ?

Ce problème si grave a reçu jadis les solutions les plus absurdes. Hippocrate, les Anciens — et l'Antiquité, pour ce qui est de la médecine, ne prend guère fin qu'avec le XVIII[e] siècle de notre ère — conseillaient de marier les jeunes filles phtisiques. Je ne sais si elles trouvaient facilement des époux, car le sentiment populaire s'est toujours montré assez rebelle à cette doctrine. Mais, quand elles en trouvaient, le résultat était à coup sûr désastreux. Car nous savons aujourd'hui que la gestation contribue presque toujours à aggraver singulièrement la tuberculose et que souvent elle la fait passer, de l'état occulte où elle était et où peut-être elle serait demeurée, à un dangereux état d'activité. Danger mortel pour la mère, danger mortel pour l'enfant qu'elle contamine à l'âge le plus exposé.

Puis, pendant tout le XIX[e] siècle, a régné l'opinion que tout soupçon de tuberculose chez une jeune fille ou un jeune homme, bien plus, tout soupçon de tuberculose chez un ascendant ou même un collatéral était un empêchement absolu au mariage. Cela se comprend, quand on songe que la phtisie était, avec assez de raison, tenue pour incurable. On ne pouvait prévoir le changement complet de perspective que déterminerait l'avènement de la collapsothérapie. Cela se comprend aussi par une autre raison, à savoir le préjugé de l'hérédité, que la découverte de la nature infectieuse de la tuberculose a mis longtemps à déraciner de l'esprit non pas seulement du public, mais des médecins eux-mêmes. Le préjugé, excusable tant que les preuves scientifiques de la contagion ne s'étaient pas accumulées, est devenu depuis quelques années, dans notre pays, doctrine pernicieuse, sous l'incompréhensible et injustifiable influence que s'est arrogée un homme étranger à la médecine, s'attribuant, auprès d'un public mal éclairé, une autorité scientifique que les savants de laboratoire comme les cliniciens de la tuberculose lui refusent.

Mais parlons plutôt de choses sérieuses. Puisque l'on est en mesure aujourd'hui de guérir durablement un nombre croissant de tuberculeux qui, avant l'invention de Forlanini et les perfectionnements qu'elle a reçus, eussent été voués à la mort, puisque l'on peut les restaurer à une existence normale, à une capacité complète de travail, à l'indépendance économique, il n'existe, *a priori*, aucune raison valable de leur interdire, une fois cette guérison acquise, le mariage et la procréation. Qu'il y faille des précautions, des tempéraments et des limitations, c'est évident. Voyons donc ce qui en est et comment le médecin devra se comporter dans les circonstances très diverses où il sera consulté sur ce point.

Je voudrais écarter d'abord le cas de l'hérédité prétendue. Il n'y a pourtant guère d'année où il ne m'arrive plus d'une fois d'avoir à répondre à un père médecin qui me demande s'il peut consentir au mariage de son fils avec une jeune fille, de sa fille avec un jeune homme dont un ascendant ou un proche a été ou a passé pour être tuberculeux. Cet ascendant, c'est parfois une grand'mère ou un oncle mort depuis longtemps, et que le candidat au mariage n'a jamais connu. Ou encore c'est un asthmatique dont l'infirmité n'a rien à voir avec la tuberculose, ou un chétif dont on a toujours dit qu'il avait une pauvre santé et qui n'était peut-être qu'un ptosique de l'estomac. Les seules questions qu'il soit nécessaire de se poser sont celles-ci : y a-t-il dans la famille du candidat et cohabitant avec lui un tuberculeux contagieux ou qui, l'ayant été,

est susceptible de le redevenir ? Le candidat lui-même est-il atteint, fût-ce sous l'aspect le plus torpide, de tuberculose pulmonaire ? ou a-t-il eu, à une époque relativement récente, quelque maladie, une pleurésie séro-fibrineuse par exemple, qui puisse le faire considérer comme prédisposé à devenir un tuberculeux pulmonaire ? S'il n'y a pas, s'il n'y a jamais eu rien de tel, la question est jugée.

Elle se pose tout autrement lorsque le prétendant au mariage a été tuberculeux et qu'il est ou paraît guéri. Il importe alors d'être renseigné exactement sur ce qu'a été la maladie, d'avoir autant que possible sous les yeux les clichés radiographiques qui sont les témoins les plus fidèles de ses étapes, de savoir à partir de quelle époque les expectorations ont cessé de contenir des bacilles et avec quelle rigueur et quelle fréquence ils ont été recherchés. Il importe beaucoup aussi de savoir par quelle méthode la guérison a été obtenue. Un pneumothorax bien conduit, prolongé le temps nécessaire, donne, j'en suis convaincu, une garantie meilleure qu'une simple cure sanatoriale. Cette guérison, il faut ensuite la contrôler soi-même par un examen somatique approfondi et des examens d'expectoration méthodiques. Quand sur un cliché il ne subsiste plus rien de l'ancienne lésion, il est facile de se faire une opinion. Mais quand il y a des séquelles, on ne sait pas toujours, au premier abord, si elles sont entièrement cicatricielles ou s'il leur reste encore quelque activité. Les signes stéthacoustiques sont parfois d'interprétation délicate. De fines crépitations inspiratoires, comme en détermine une atélectasie résiduelle, peuvent en imposer pour des râles pathologiques. Dans un sommet devenu le siège d'une fibrose rétractile permanente tout à fait inactive et vers lequel la trachée s'est déplacée et incurvée, on entend un souffle qu'il faut interpréter. Il est très important, enfin, de savoir de quand date la guérison. Ancienne, stable, compatible avec une activité normale, elle peut être tenue pour durablement acquise. Trop récente, elle oblige à des réserves, et fait différer la décision. Il faut savoir aussi quel genre de vie mènera le futur ménage et où il s'établira. Si son existence doit être calme, régulière, à portée d'un secours médical compétent, c'est tout autre chose que s'il s'agit d'aller vivre sur le littoral de la Manche, ou dans la brousse de l'Afrique équatoriale. Tout doit être pesé en vue non seulement de la situation présente, mais de l'avenir, dans la mesure du moins où on peut le conjecturer.

Il y a, d'autre part, pour résoudre le problème, une distinction essentielle à faire, suivant qu'il concerne un jeune homme ou une jeune fille. L'homme, en général, ne court pas grand risque dans la vie conjugale, à moins que la nécessité d'alimenter son foyer ne lui impose un travail excessif. Il trouve au contraire dans le mariage les conditions d'une vie plus ordonnée, plus régulière, mieux protégée que celle qu'il menait auparavant. Il est à l'abri des aventures s'il sait être sage, et que sa femme l'y aide. Encore faut-il que sa guérison soit assez assurée, assez solide pour que les probabilités d'une rechute soient réduites au minimum. Retombant malade, il mettrait en péril la sécurité économique du ménage. Et, s'il succombait, il laisserait une jeune veuve et de jeunes orphelins, éventualité qu'on ne peut envisager de gaieté de cœur.

Pour la femme, au contraire, le mariage, s'il est ce qu'il doit être et ce que l'on doit souhaiter qu'il soit, a pour conséquence naturelle la maternité, et nous savons de reste quels dangers cela comporte lorsque la tuberculose n'est pas complètement et durablement éteinte. Il faut donc multiplier les précautions et les garanties, s'agissant d'une jeune fille jadis atteinte et pour laquelle il est question d'un mariage. Si ces garanties manquent, il est indispensable de faire abandonner le projet ou en tout cas de conseiller un long sursis.

Heureusement, d'ailleurs, lorsqu'on est interrogé sur ces questions, on se trouve souvent dans l'agréable situation d'avoir à rassurer entièrement une famille à tort inquiétée. Malgré les incontestables progrès qu'a faits depuis trente ans le diagnostic rationnel de la tuberculose pulmonaire, on doit déplorer qu'aujourd'hui encore il soit souvent posé sur les fondements les plus futiles et les plus inconsistants, et que des vies soient gâchées pour une rhino-pharyngite invétérée, pour une dyspepsie banale, pour une appendicite chronique, pour une de ces nombreuses affections mineures que, faute d'un examen sérieux et approfondi, on met sur le compte d'une tuberculose sans se soucier d'en donner les seules preuves pro-

bantes. Tantôt on n'a même pas pris la peine de faire faire un cliché radiographique qui eût suffi à faire éliminer tout soupçon, tantôt le cliché a été fait, mais on l'a interprété de façon si tendancieuse et si incompétente qu'on lui a fait dire précisément le contraire de ce qu'il démontre avec clarté.

Mais on n'a pas seulement à se prononcer sur l'opportunité du mariage de tuberculeux guéris ou que l'on croit guéris. La question se pose parfois pour des tuberculeux en cours de traitement, ou même avant que le traitement n'ait été institué. L'on conduit au cabinet du médecin une jeune fille qui vient d'avoir une hémoptysie révélatrice. Il découvre une lésion tuberculeuse évidente, excavée. Il indique ce qu'il faut faire sans tarder, un pneumothorax, un séjour sanatorial. « Docteur, combien de temps cela durera-t-il ? » Comment répondre avec précision ? C'est impossible. Tout ce que l'on peut dire, c'est qu'il faut compter sur de longs mois, sur un an, deux ans peut-être avant qu'un retour par prudentes étapes à la vie normale soit tenté. « Docteur, c'est qu'il faut vous dire que ma fille est fiancée. » Il n'est pas surprenant qu'à cette annonce le visage du médecin s'assombrisse. Naguère encore, il n'eût pas hésité à conseiller la rupture. Aujourd'hui, connaissant l'efficacité curatrice de la collapsothérapie, — surtout lorsqu'elle est précocement instituée, — avons-nous le droit de prononcer si catégoriquement une telle interdiction ? Je ne le pense pas, pour ma part.

C'est en cette occurrence que le médecin a le plus besoin de ces dons de pénétration psychologique et de compréhension humaine sans lesquels il ne sera jamais que d'un faible secours à son prochain. Tout dépend en effet de ce que valent moralement ces fiancés qu'il va falloir désunir ou laisser engagés l'un envers l'autre. S'agit-il d'un de ces projets arrangés pour la convenance de deux familles et où le cœur n'est pour rien, il vaut mieux le laisser tomber. Je sais bien que ces projets conduisent parfois à de fort bons et solides mariages. Mais leur abandon ne laisse pas de blessure et simplifie tout. Si, au contraire, on a devant soi deux jeunes gens qui ont fait choix l'un de l'autre et dont l'inclination — je voudrais éviter les grands mots — ne fait pas de doute, il faut s'efforcer d'apprécier le sérieux, la profondeur, la qualité du sentiment qui les lie. Le bien-portant est-il de taille à attendre sans impatience l'avènement d'une guérison qu'il serait téméraire de promettre et qui reste subordonnée à tout un concours de circonstances heureuses ? Aura-t-il le cœur assez ferme, une constance assez sûre d'elle-même, une abnégation assez sincère ? Ne se fait-il pas d'illusions sur sa propre fidélité ? Ne risque-t-il pas de se tenir un jour pour engagé moins par l'attachement spontané et de pur aloi qui l'inspire aujourd'hui que par la pitié, qui est bien l'un des plus fragiles fondements sur quoi l'on puisse asseoir le bonheur de toute une vie ?

Et le malade aura-t-il la même constance, la même patience ? Ne trouve-t-il dans le sacrifice qui lui est fait qu'un aliment à son amour-propre, à son égoïsme ? Ou bien l'accepte-t-il avec cette simple, pure et loyale gratitude que connaissent seules les âmes bien nées ?

Que d'erreurs, lourdes de conséquences, le médecin ne peut-il pas commettre, s'il s'est prononcé à la légère, avant d'avoir scruté la conscience de ceux qu'il doit guider ! Mais l'enjeu vaut la peine qu'il se donnera. Le mieux, d'ordinaire, est de temporiser un peu. On verra souvent la difficulté se résoudre d'elle-même. Le malade, absorbé par le souci de sa guérison, désenchanté par l'absence, fait passer sans douleur à l'arrière-plan un attachement dont l'importance diminue à ses yeux. Ou c'est le bien-portant qui se retire sans éclat, et l'engagement tombe comme un fruit mûr. Le temps a fait silencieusement son œuvre. La meurtrissure est minime, alors qu'une rupture brusquement imposée aurait pu avoir des conséquences très vulnérantes.

Mais on rencontre aussi de ces fiancés qui ont fait une fois pour toutes le don d'eux-mêmes et que la maladie ne saurait désunir. Ils prennent la vie au sérieux. Ils savaient d'avance qu'elle est jalonnée d'épreuves. Pourquoi fuiraient-ils devant celle-ci ? Il est des âmes si transparentes que tout cela s'y lit presque du premier coup d'œil. A celles-là le médecin doit toute son aide, tous ses encouragements, toute sa protection. Il sera suivi, obéi avec confiance. S'agissant d'une jeune fille dont le pneumothorax a été institué de bonne heure et s'est montré efficace dès le début, il faut bien attendre deux ans à partir de la disparition définitive des bacilles, avant que l'on puisse envisager le mariage. Encore

prolongera-t-on davantage le délai si possible. Et l'on ne permettra une gestation qu'après un an de vie conjugale, si tout va bien. Mais il ne faut pas différer trop longtemps la maternité. L'enfant est le gage le plus assuré de la solidité du foyer. Cette première gestation se fera sous la tutelle du pneumothorax qu'il importe beaucoup de maintenir encore plusieurs mois après l'accouchement. Il va sans dire que la mère n'allaitera pas. Et l'on ne songera au deuxième enfant qu'après un délai largement compté. Mais il faut songer à ce deuxième enfant et même au troisième. L'enfant unique est voué au malheur, et y entraîne ses parents.

Voilà donc, depuis que Forlanini nous a montré la voie, ce que nous pouvons entreprendre et ce qu'il y a quarante ans pas un médecin n'eût cru possible. Qu'on ne se figure pas ce que je viens de décrire comme l'image d'une réussite exceptionnelle où le hasard a plus de part que le propos mûrement délibéré du médecin. Quel phtisiologue ne compte pas autour de lui plusieurs de ces foyers heureux et sains dont, à l'occasion même de la maladie, il a entouré la fondation de sa sollicitude, qu'il a défendus parfois contre l'opposition de familles timorées, qu'il a vu se développer et s'agrandir, et qu'il tient pour la meilleure récompense qu'il puisse attendre de l'exercice intégral de sa profession ? Parfois même ce sont deux tuberculeux qui ont uni leurs destins. J'en connais plus d'un exemple, et qui ne me laissent point de regret.

On se plaint souvent que, devant la spécialisation inéluctable qui morcelle en nombreuses disciplines distinctes notre art devenu trop vaste pour être embrassé par un seul, le médecin de famille soit sur le point de disparaître. C'est vrai, et il n'y a peut-être pas grand'chose à faire contre cela. Mais si chaque médecin, dans sa spécialité, avait souci de la vie familiale de son malade, non pas seulement pour l'heure actuelle, mais pour l'avenir, et si, entre médecins, le mot confraternité, au lieu de n'être qu'une formule de courtoisie masquant souvent les plus âpres rivalités, avait le sens d'une entente sincère en vue du bien public, chacun de nous serait à son heure médecin de famille dans la plus haute acception de ce terme.

LA TUBERCULOSE PULMONAIRE AUX DIFFÉRENTS AGES (1)

PAR

A. COURCOUX

L'allure clinique de la tuberculose pulmonaire est modifiée suivant les différents âges, tout en gardant dans l'expression anatomique de ses lésions un caractère spécifique. Je m'attacherai surtout à l'étude de la tuberculose de l'adolescent et de la tuberculose du vieillard.

Tuberculose de la petite et de la grande enfance.

La courbe de morbidité et de mortalité, faible au-dessous de deux ans, croît pour atteindre un *maximum vers quatre ans* et décroît ensuite jusqu'à la puberté.

Nous n'insisterons pas sur les caractères de la tuberculose de la petite et de la seconde enfance qui doivent faire l'objet d'une étude spéciale, nous voulons seulement souligner l'importance du contage familial dans la genèse de la tuberculose de l'enfant. Signalons aussi que chez le nourrisson toute primo-infection n'est pas fatalement mortelle ainsi qu'on le croyait il y a encore peu d'années. Il existe chez le nourrisson des tuberculoses pulmonaires curables.

Tuberculose de l'adolescence.

La tuberculose pulmonaire chez l'adolescent (2)

(1) Cette leçon a été faite, le 13 novembre 1940, à la Clinique de la tuberculose, au cours de perfectionnement d'aptitude aux fonctions de médecins de sanatoriums du professeur Troisier. Elle a été recueillie par M. Roche, interne des hôpitaux.

(2) A. ALIBERT, La tuberculose pulmonaire de l'adolescent. Préface du Dr Courcoux (Maloine, 1932). — A. COURCOUX et ALIBERT, Quelques remarques sur le diagnostic de la tuberculose pulmonaire de l'adolescent (*Paris médical*, 7 janvier 1933). — A. COURCOUX, BIDERMANN, ALIBERT et BUCQUOY, La primo-infection tuberculeuse chez les étudiants en médecine et les infirmières (*Revue de la tuberculose*, juillet 1934). — A. COURCOUX et A. ALIBERT, La primo-infection du jeune adulte (*Presse médicale*, 21 décembre 1935). — A. COURCOUX et A. ALIBERT, Pleurésie tuberculeuse dite primitive et primo-infection (*Paris médical*, 5 janvier 1935). — A. COURCOUX, Quelques considérations pratiques à propos de la typho-bacillose (*La Médecine*, mai 1932).

est plus fréquente qu'on ne le croit généralement. Peut-être parce qu'elle est mieux diagnostiquée ?

Voici les conclusions auxquelles nous étions arrivés en 1932 avec A. Alibert, en nous basant sur l'étude de 625 adolescents atteints de tuberculose pulmonaire.

La fréquence varie selon l'âge dans des proportions très importantes : faible avant quatorze ans, elle augmente légèrement à quatorze et quinze ans, atteint brusquement son *maximum à seize et dix-sept ans*, et redescend un peu par la suite. La poussée presque subite du nombre des tuberculeux se produit deux ou trois ans plus tôt que ne l'indiquent les statistiques classiques.

Parmi nos 625 malades, jeunes gens et jeunes filles entraient en proportion sensiblement égale : 308 jeunes gens pour 317 jeunes filles. Mais, *chez les filles, le début est plus précoce*, en raison de la puberté.

Un autre facteur, *le facteur social*, influe sur la date d'apparition de la tuberculose pulmonaire. Celle-ci se développe chez le garçon, au moment où le jeune ouvrier commence son apprentissage et où le collégien devient étudiant, c'est-à-dire au moment où l'adaptation au travail physique chez l'ouvrier et le surmenage intellectuel chez l'adolescent dans la classe aisée bouleversent un organisme en pleine activité de croissance. Dans la classe aisée, la tuberculose pulmonaire se développe donc plus tardivement que dans la classe ouvrière.

Dans la tuberculose de l'adolescence, on peut schématiquement distinguer deux ordres de faits : la tuberculose de primo-infection et la tuberculose de réinfection.

A. **La tuberculose de primo-infection.** — La pratique des réactions tuberculiniques en série montre que 40 à 60 p. 100 des adolescents entre quinze et vingt ans ont encore une cuti-réaction négative ; ils sont donc particulièrement aptes à se faire contaminer quand ils se trouvent dans les conditions de contage infectant. Ils font ainsi une primo-infection que nous appelons *retardée*, indiquant de cette façon que la primo-infection n'est pas l'apanage exclusif de l'enfance.

1° Dans la majorité des cas (80 à 85 p. 100), la primo-infection de l'adolescent reste inapparente, aucun signe fonctionnel, aucune réaction thermique n'attirent l'attention, on ne constate à l'examen de l'appareil respiratoire aucun signe pathologique, aucune image anormale radiologique.

2° Dans 15 à 20 p. 100 des cas, la primo-infection se manifeste par une série de symptômes cliniques et radiologiques, conséquences de l'*essaimage bacillaire* dans la circulation sanguine ou lymphatique et de *la localisation pulmonaire*. Les plus typiques de ces manifestations sont la fièvre tuberculeuse, la typhobacillose, l'érythème noueux, la kératite phlycténulaire. La localisation pulmonaire n'est décelable dans la plupart des cas que par l'examen radiologique, qui fait découvrir un complexe ganglio-pulmonaire, une splénisation plus ou moins importante, une réaction ganglionnaire. Dans quelques cas, c'est une pleurésie séro-fibrineuse qui marque la primo-infection.

L'évolution habituelle des lésions pulmonaires de primo-infection aboutit à la guérison par la *rétrocession progressive* des lésions. Mais il faut savoir, et ce fait est de la plus haute importance, que, dans quelques cas, soit d'emblée, soit après un assez court laps de temps, une *tuberculose évolutive nodulaire ou ulcéro-caséeuse* peut succéder à une primo-infection.

Un adolescent peut donc, d'emblée après sa primo-infection, entrer dans la tuberculose évolutive banale, surtout si ce sujet est resté longtemps dans le contact infectant, si sa convalescence est mal surveillée et si interviennent toutes les causes secondes éminemment favorisantes de l'évolution bacillaire.

Il faut redouter aussi la généralisation miliaire, moins à craindre toutefois que chez le jeune enfant.

La méningite est cependant considérée cause fréquente par Walgreen, Sheel, à la suite de l'érythème noueux.

B. **Tuberculose de réinfection. Tuberculose-maladie.** — *Modes de début.* — Ils sont très variables et se présentent avec un remarquable polymorphisme.

1° Dans 39 p. 100 des cas, dans la statistique d'Alibert citée plus haut, le début est caractérisé par les classiques *signes d'imprégnation tuberculeuse* : fatigue, amaigrissement, anorexie, pâleur, mauvais état général, toux sèche,

température décalée au-dessus de la normale ;

2° Dans un nombre de cas un peu plus nombreux, le début se marque par des symptômes qui attirent l'attention sur l'appareil respiratoire.

a. L'*hémoptysie* s'observe dans 28 p. 100 des cas, elle est beaucoup plus fréquente qu'on ne le suppose habituellement, c'est un signe d'alarme de la plus haute importance ;

b. Une congestion pulmonaire, une pneumopathie d'apparence aiguë, une pleurésie sont, dans 16 p. 100 des cas, le signe révélateur ;

c. Dans 10 p. 100 des cas, ce sont des manifestations bronchitiques tenaces et traînantes qui attirent l'attention.

3° Dans 2 p. 100 des cas, la découverte des lésions pulmonaires est fortuite et se fait par exemple à propos d'un examen radiologique systématique. Le nombre de ces découvertes fortuites s'augmente et s'augmentera à mesure que se développera l'examen radiologique des adolescents.

Toute perte régulière de poids chez un adolescent devrait être le point de départ d'un examen clinique dont la conclusion serait la *radiographie pulmonaire.* En présence de manifestatious pulmonaires traînantes, faisant mal leur preuve, chez un adolescent dont la cuti-réaction est positive, il faut exiger un contrôle radiologique et bactériologique. L'utilité du *lavage gastrique* pour la recherche du bacille de Koch n'est point encore assez connue, et cette technique n'est pas suffisamment utilisée dans la pratique courante.

C. **Formes anatomo-cliniques.** — La tuberculose de l'adolescent se présente sous des aspects anatomo-cliniques variés qui vont des formes aiguës et subaiguës aux formes chroniques.

1° Formes aigues. — a. La *granulie* est assez rare. Cependant la *méningite* n'est pas exceptionnelle et peut être la conséquence de lésions pulmonaires discrètes, passées inaperçues, ou la suite d'une pleurésie grave ;

b. La *pneumonie caséeuse* et surtout la *broncho-pneumonie caséeuse* (phtisie galopante des anciens) se rencontrent ; elles sont parfois masquées par des phénomènes d'allure aiguë qui peuvent donner le change et faire croire à une pneumonie à pneumocoques ou à une pneumonie grippale.

2° Formes subaigues et chroniques. — *a.* Plusieurs auteurs, dont Jacquerod, pensent que l'*infiltrat précoce*, le nodule d'Assmann, est caractéristique de ce qu'ils appellent le type juvénile de la tuberculose ; type qui est en quelque sorte la forme seconde de l'infection tuberculeuse, celle qui succède à la primo-infection. C'est une lésion fréquente du jeune, de l'étudiant, de la jeune infirmière. Je l'ai constatée dans 20 p. 100 des cas dans ma statistique personnelle. Elle est souvent découverte à l'occasion d'un examen radiographique systématique. Parfois elle est révélée par une hémoptysie.

Ce nodule, généralement sous-claviculaire, peut évoluer — ou vers la résolution complète — ou vers la caséification avec formation de caverne.

Cette lésion, à laquelle les auteurs allemands ont donné le nom de *fruh-infiltrat,* avait été décrite en France par Letulle et Bezançon, Rist et Ameuille, qui avaient bien marqué le caractère pneumonique de cette infiltration récente.

b. La *lobite* est plus fréquente (44,4 p. 100 dans notre statistique), mais il n'est pas téméraire de penser qu'elle est bien souvent l'extension de la lésion précédente ? Elle siège plus souvent au sommet droit ; elle a une nette tendance à l'ulcération.

c. Une forme plus spéciale à l'adolescent est la *forme interstitielle,* qu'on pourrait appeler lymphatique. Les hiles sont empâtés, le réseau broncho-vasculaire est très chargé. Une réaction pleurale discrète est habituelle. Cette forme a une allure insidieuse et torpide et n'est découverte que tardivement, alors que les lésions sont bilatérales et déjà très étendues.

A cette forme se rattachent les observations de Dumarest, qui se traduisent par un embonpoint exagéré, par des signes d'insuffisance hépatique discrète, et des lésions pulmonaires torpides qui bien souvent se réactivent en raison des fatigues et des imprudences des sujets.

Tels sont les principaux aspects anatomo-cliniques de la tuberculose de l'adolescent. Il nous faut encore insister sur le caractère insidieux, trompeur, du début de la maladie, principalement chez les garçons, où les signes d'imprégnation font défaut, où on croit trop

facilement à une simple fatigue liée à la croissance, au surmenage scolaire, aux *excès sportifs*. Mais *la résistance apparente du sujet aux atteintes de la tuberculose n'est pas en réalité la résistance à l'extension* du mal qu'on trouve souvent si étendu, alors que le sujet conserve une grande activité. Quand on l'examine, on est effrayé par l'importance trop fréquente de lésions bilatérales étendues irrémédiables.

Chez les filles, la puberté impirme un caractère particulier à l'évolution de la tuberculose. La puberté en aggrave singulièrement l'évolution. *La tuberculose apparaissant après l'installation des règles,* donc en pleine puberté, *est plus grave* que celle qui survient avant les règles (Nobécourt). Cette gravité se manifeste par une tendance envahissante avec apparition rapide de cavités et bilatéralisation, un défaut de résistance qui rendent bien décevants tous les essais thérapeutiques. Ces foyers sont en outre d'une sensibilité extrême aux climats, et l'*altitude* est souvent dangereuse. Cette tuberculose pulmonaire fibro-caséeuse commune, à marche évolutive, emportant les grandes filles en quelques mois, en moins de un an d'ordinaire, est à distinguer de la phtisie galopante.

La *puberté* effectuée, la jeune fille reste encore bien fragile avec toutes les causes secondes qui agissent pour diminuer sa résistance organique et affaiblir son terrain : croissance, fatigues du travail, sous-alimentation, sports mal compris, perturbations affectives et psychiques, etc.

On doit citer aussi la forme un peu particulière que la tuberculose prend chez les jeunes filles et sur laquelle Mignot et Mollard ont insisté, caractérisée par la fréquence des hémoptysies et l'apparition d'accidents évolutifs discrets ou graves pendant les périodes menstruelles. *C'est la tuberculose congestive des jeunes filles.*

Dans l'ensemble, la tuberculose de l'adolescent a un pronostic grave : 25,8 p. 100 *de malades ayant moins de vingt ans meurent dans l'année* même où le diagnostic a été fait (statistique personnelle). Sur 212 enfants tuberculeux observés pendant deux ans à la Salpêtrière par M. Lesné et Mlle Dreyfus-Sée, le pourcentage des décès passe de 10 p. 100 chez l'enfant de quatre à dix ou treize ans, à 30 p. 100 chez l'adolescent de dix ou treize à seize ans.

Tuberculose des sujets âgés de vingt à trente ans.

C'est entre vingt et trente ans que la *courbe de morbidité atteint son maximum.* Sur une statistique personnelle de 560 malades, 93 avaient moins de vingt ans, alors que 244 avaient de vingt à vingt-neuf ans.

C'est le moment où apparaissent les formes nodulaires extensives et les formes ulcéro-caséeuses. La mortalité dans l'année est élevée : 21 p. 100. Les rechutes sont fréquentes : c'est à cette période de la vie que la notion des *poussées évolutives à répétition* de Bezançon et de Serbonnes trouve toute son expression.

Mais c'est aussi le moment où apparaissent les formes légères, les formes labiles, les formes abortives, qui passent souvent inaperçues, et qui jouent certainement un rôle fort important dans la tuberculose de la cinquantaine et la tuberculose sénile. Je ne peux que signaler ces formes, qui seront traitées, dans tous leurs détails, dans des conférences ultérieures.

Tuberculose des sujets âgés de trente à quarante ans.

De trente à quarante ans, la *morbidité décroît très nettement,* alors que la mortalité présente plutôt une légère ascension, ce qui s'explique aisément par l'évolution inexorable de tuberculoses apparues antérieurement.

Les formes évolutives fibro-caséeuses ont une *évolution relativement favorable.* Les formes mortelles dans l'année du diagnostic tombent au chiffre de 17,2 p. 100. C'est le taux le plus bas. Et c'est dans cette même catégorie que la proportion de guérisons est la plus importante.

Le début, révélé par une hémoptysie, reste encore assez fréquent, j'en ai constaté 21,8 p. 100.

Tuberculose de la cinquantaine.

Entre quarante-cinq et cinquante ans, jusqu'à soixante ans, la courbe de morbidité et de mortalité monte nettement, surtout entre *quarante-cinq et cinquante-cinq ans.*

Les formes peu évolutives se présentent dans une proportion de 34 p. 100 dans ma statistique; 32 p. 100 au sanatorium d'Helfaut, d'après Lienhardt et Corre. Les formes franchement évolutives varient entre 40 et 65 p. 100. Les formes aiguës sont peu fréquentes : 3 p. 100.

Aspects cliniques. — Deux types cliniques sont surtout à individualiser :

a. **Premier type** : *le bronchitique catarrheux*, qui tousse le matin surtout, un peu la nuit, et accuse le tabac. Les antécédents sont peu nets. Ce sont des malades qui sont découverts par l'examen systématique dans les ateliers, les usines, les bureaux, dans une proportion de 32 à 35 p. 100 des cas.

Parfois c'est une petite hémoptysie ou une poussée fébrile qui amène le malade à demander conseil. Si le médecin a le réflexe nécessaire, il fera un contrôle radiologique, un examen des crachats, et le diagnostic sera fait. Trop souvent encore, l'hémoptysie ou la fièvre sont mises sur le compte de causes fortuites.

b. **Deuxième type** : *le pléthorique hypertendu qui fait une poussée évolutive sur un foyer ancien*. Celle-ci se marque par des signes fonctionnels et physiques plus manifestes : fièvre, toux, fatigue, amaigrissement, souvent aussi hémoptysie. Le sujet éclaire parfois l'examen par des antécédents bacillaires très précis. Le pronostic est relativement favorable quand les sujets arrêtés avant l'extension importante de leurs lésions peuvent être mis au repos.

Cette réactivation, souvent en rapport avec une période de surmenage, s'observe fréquemment chez les médecins. Le simple repos et la cure hygiéno-diététique permettent d'obtenir des nettoyages radiologiques intéressants.

Burnand a décrit la *poussée cachectisante* de la cinquantaine. Le malade est pâle, fatigué, amaigri. On pense à un cancer. A l'examen, il s'agit d'une tuberculose fibreuse de date ancienne sur laquelle se greffe une poussée caséeuse récente.

La *silico-tuberculose* se manifeste à la cinquantaine, parfois avant, soit par une extension progressive, soit par une poussée évolutive et caséifiante. La dyspnée est le signe le plus important. Elle devient continue, de plus en plus marquée à l'occasion de l'effort. L'état général, longtemps bien conservé, s'altère secondairement.

Quelques mots de pathogénie méritent d'être discutés.

Y a-t-il une influence hormonale dans la réactivation et la forme de ces lésions ? Chez la femme, la ménopause ne paraît pas avoir sur l'évolution ou sur le réveil de la tuberculose une action très nette.

L'*homme* paraît beaucoup plus touché par l'influence du « retour d'âge », et aux conditions hormonales il faut ajouter les conditions physiques de surmenage, les conditions morales. L'*alcoolisme* joue souvent un rôle important.

Fait essentiel : à cet âge, il faut systématiquement rechercher le *diabète*. Cette affection se complique souvent de tuberculose et lui imprime une allure torpide, sournoise, puis rapidement évolutive. La thérapeutique des tuberculeux diabétiques est, vous le savez, délicate et demande des soins vigilants et précis.

Tuberculose du vieillard.

Il convient tout d'abord de préciser le moment où commence la vieillesse. A cinquante ans pour Sénèque (*De senectute*). Plus généralement on est moins sévère et on admet la soixante-cinquième année comme le début de la vieillesse. Michaud (de Lausanne) (1) dit très justement : « Vieillir est un processus lent et progressif, quasi physiologique, n'empêchant pas l'homme de travailler et même de travailler avec une maturité fréquemment surprenante. » Gardons cette note optimiste très flatteuse pour ceux qui ont passé soixante-cinq ans et qui travaillent encore, mais sachons aussi qu'à cinquante ans on peut être déjà un vieillard.

Fréquence. — « La phtisie est très fréquente dans la vieillesse même très avancée. J'ai fait l'ouverture du corps d'une femme de quatre-vingt-dix-neuf ans et quelques mois qui avait succombé à cette maladie. » Cette phrase de Laennec resta sans écho, et les auteurs qui suivent, tels Andral, Durand-Fardel, contestent cette affirmation. Charcot, Vulpian, Peter, Landouzy, Potain la considèrent comme assez fréquente. Les travaux ne manquent pas sur cette question. On trouvera une excellente bibliographie jusqu'en 1895 dans la monographie fort importante de Barié parue dans la *Revue de médecine* de 1895. Mal-

(1) L. MICHAUD, La tuberculose du vieillard (*Revue médicale de la Suisse romande*, n° 1, 25 janvier 1934).

gré tous ces travaux, l'opinion courante jusqu'à ces dernières années était la rareté de la tuberculose chez le vieillard. Si bien que Calmette, dans la première édition de son Traité sur l'Infection tuberculeuse en 1920, est obligé d'insister sur la fréquence de la tuberculose sénile en disant : chez les vieillards, contrairement à ce qu'on a cru jusqu'à ces dernières années, la tuberculose pulmonaire est très fréquente. On doit la redouter d'autant plus qu'elle est habituellement méconnue en raison de ses manifestations insidieuses peu bruyantes, de son allure apyrétique et de son évolution extrêmement torpide.

En 1921, nous avons montré avec Labesse (1) que la tuberculose du vieillard paraît être une affection rare, tant qu'on calcule le nombre des décès par tuberculose aux différents âges par rapport au nombre total de décès de toutes causes aux mêmes âges. De même aussi si l'on calcule le nombre de décès après soixante ans par rapport au nombre total des décès par tuberculose.

Ainsi, l'on voit, d'après le premier mode de calcul que : — Sur 100 sujets qui meurent de vingt à trente-neuf ans, la tuberculose en tue 50 à 60 ; — Sur 100 sujets qui meurent de quarante à cinquante-neuf ans, la tuberculose en tue 33 à 35 ; — Sur 100 sujets qui meurent à soixante ans et plus, elle en tue 3 à 5.

D'après le second mode de calcul : Sur 100 tuberculeux qui meurent : 49 ont de vingt à trente-neuf ans ; 29 ont de quarante à cinquante-neuf ans et 4 à 8 ont au-dessus de soixante ans.

Il est clair que le pourcentage des décès par tuberculose sera forcément faible pour les vieillards, puisque la mortalité générale augmente considérablement avec l'âge et que pendant la vieillesse la mortalité générale est la plus grande.

Tout autres sont les chiffres que l'on obtient *en comparant la mortalité d'un groupe d'âge par rapport au nombre des vivants de ce même groupe d'âge.*

Ainsi en France, de 1906 à 1913, pour 10 000 habitants ayant soixante ans et plus, 33,5 hommes et 10,5 femmes sont morts chaque année de tuberculose pulmonaire. A ces chiffres, il convient d'ajouter le chiffre important de 29,6, qui représente les déclarations indiquant comme cause de mort la bronchite chronique. Nous sommes loin des moyennes obtenues lorsqu'on calcule le nombre des décès par tuberculose, 3 à 5 par rapport au nombre total des décès de toute cause au même âge.

Michaud obtient des chiffres assez semblables, en procédant de la même façon.

Pic et Bonnamour, sur 194 autopsies pratiquées sur les vieillards de l'hospice du Perron, ont trouvé 151 fois des lésions de tuberculose pulmonaire. Dans ces 151 cas rentraient 53 tuberculoses cicatricielles et 98 tuberculoses en activité : il y avait donc 50 p. 100 de tuberculeux véritables.

Ainsi donc le grand nombre des tuberculoses des gens âgés ne fait plus de doute. La tuberculose est presque aussi fréquente chez le vieillard que chez l'adulte. Au point de vue social, elle est plus dangereuse parce qu'on s'en préoccupe moins.

Pourquoi cette tuberculose est-elle restée méconnue ? Dans un manuscrit autographe que nous avons sous la main, Potain accusait le défaut d'observation du malade, le défaut de réaction et de sensibilité de l'homme âgé, la complexité habituelle des maladies et des lésions séniles, enfin le défaut de rapport entre la souffrance et l'intensité du mal.

En fait, l'examen du malade est rendu plus difficile par l'involution des organes, la respiration restreinte, la bronchite diffuse, l'emphysème secondaire. Surtout on ne pense pas assez à la tuberculose et on recourt trop rarement à l'examen radiologique.

Formes anatomiques. — Il est de notion courante que la forme la plus fréquente est la *forme fibreuse sclérosante*, fibrose extensive, constructive, qu'il faut opposer à la fibrose cicatricielle qui est le procédé de guérison, ou tout au moins de cicatrisation des lésions.

Mais on constate aussi toutes les formes de tuberculose, les formes fibro-caséeuses, ulcéro-caséeuses, même les formes aiguës granuliques, pneumoniques et broncho-pneumoniques.

La forme fibreuse se présente sous trois aspects anatomo-pathologiques différents :

1° *La forme scléro-emphysémateuse :* le poumon est pâle, ischémique, avec un enchevêtrement de travées, de nodules fibreux et d'emphysème.

2° *La tuberculose ulcérative scléro-emphyséma-*

(1) COURCOUX et LABESSE, *Revue de la tuberculose*, n° 3, 1921. — LABESSE, Tuberculose du vieillard (*Thèse de Paris*, 1921).

teuse : au sein d'un tissu fibreux marqué par de grosses travées très denses, on voit des masses caséeuses, des cavités entriquées avec de larges zones d'emphysème.

3° *La pneumonie ardoisée de Laennec :* bloc compact de teinte ardoisée, bleuâtre avec nodules blanc jaunâtre parfois calcifiés. C'est le type de la *sclérose insulaire.*

Formes cliniques. — I. Formes chroniques. — *La forme bronchitique* est très fréquente. Les signes physiques sont assez flous : signes de bronchite, d'emphysème. Peu ou pas de fièvre, sauf à certaines périodes d'exacerbation bronchitique. L'examen radiologique ne donne pas toujours des signes nets : l'emphysème cachant par sa clarté des taches nodulaires et la sclérose un peu disséminée. Les examens bactériologiques sont souvent négatifs : ces malades sont des cracheurs bacillifères intermittents. Aussi bien tous les symptômes sont-ils mis souvent sur le compte d'une *sclérose pulmonaire avec dilatation des bronches.*

Si cette forme n'est pas très dangereuse pour le sujet qui en est atteint, elle n'en demeure pas moins un danger pour la collectivité ou tout au moins pour l'entourage. L'observation de Landouzy est restée classique : trois enfants meurent de méningite dans une famille riche ; les parents sont sains. Après le départ pour l'Amérique de la vieille gouvernante catarrheuse, deux autres enfants naissent, qui restent en parfaite santé. Bien d'autres observations pourraient être citées. C'est bien souvent à l'occasion de contaminations infantiles multiples qu'on est amené à découvrir le « porteur de germes » chez un grand-parent.

La tuberculose du vieillard peut encore se révéler par des *crises d'asthme* considérées généralement comme manifestations du cœur sénile.

D'ailleurs, l'association de tuberculose et de défaillance cardiaque secondaire n'est point exceptionnelle. La tuberculose peut prendre alors le masque d'une *cardiopathie banale.*

Nous voudrions insister surtout sur la fréquence de la *forme ulcéro-fibreuse,* qui est parfois l'aboutissant d'une tuberculose restée plus ou moins torpidement latente. Son évolution, quoique moins aiguë que chez l'adulte, donne lieu à des poussées évolutives. Les signes cliniques, radiologiques et bactériologiques sont évidents. La mort se produit par bronchopneumonie ou granulie, mais aussi par cachexie progressive. Bard a décrit dans ce groupe *la tuberculose localisée ulcéro-cachectisante.*

On a discuté de la *fréquence des hémoptysies et des cavernes* chez les vieillards. Trousseau assurait que, passé cinquante ans, l'hémoptysie n'est plus, habituellement du moins, le signe de la tuberculose, mais celui d'une maladie du cœur. Barié a montré que les hémoptysies étaient fréquentes chez le vieillard. Et Andral cite le cas d'un vieillard qui eut des crachements de sang depuis vingt ans jusqu'à quatre-vingts ans et qui vit mourir tous ses enfants de tuberculose pulmonaire. *Les hémoptysies* sont le véritable *symptôme d'alarme dans 20 p. 100 des cas.* Chez certains sujets, surtout chez les hypertendus, elles sont parfois si fréquentes qu'on a décrit la forme hémoptoïque de la tuberculose sénile. Ces hémoptysies sont généralement peu abondantes et sans grand retentissement sur l'état général.

Cette fréquence des hémoptysies s'explique par la fréquence même des cavernes. Se basant sur 48 protocopes d'autopsie très complets, Michaud fait remarquer que les *cavernes se trouvaient dans plus de la moitié des cas.*

II. Formes aiguës. — Le vieillard peut présenter une tuberculose aiguë. Potain, après Leudet, cite la possibilité de *granulie.* On peut voir des foyers totalement éteints depuis plus de cinquante ans se réveiller parfois avec le caractère d'extension granulique et une méningo-encéphalite tuberculeuse.

D'autres fois, c'est une *pneumonie* ou une *broncho-pneumonie caséeuse* qui peuvent débuter comme une maladie aiguë des vieillards paraissant en assez bon état de santé. A l'examen, on perçoit des signes d'hépatisation, l'amaigrissement est considérable, l'état adynamique aboutit rapidement à la cachexie.

Nous pouvons donc conclure que toutes les différentes formes de tuberculose sont représentées à cet âge. Les processus exsudatifs ne sont pas rares chez les gens âgés ; ils sont même fréquents. La forme fibreuse sclérosante n'est pas la forme prépondérante.

Conclusions.

Au terme de cette étude, il est peut-être un peu hasardeux d'esquisser une vue d'ensemble

pathogénique sur l'évolution de la tuberculose aux divers âges et d'expliquer la brusque aggravation de la maladie entre vingt et trente ans.

Ce qu'il faut cependant retenir, c'est que la primo-infection a une tendance très nette à essaimer des bacilles par les voies sanguine et lymphatique. La tuberculose-maladie est très vraisemblablement la conséquence de la réactivation des séquelles restées latentes de cette primo-infection. D'où la nécessité de soigner dans les conditions les meilleures les primo-infections et pour cela d'en faire le diagnostic.

On guérit fréquemment les lésions de tuberculose-maladie qui se manifestent entre vingt et trente ans et d'autant mieux que le traitement est plus précoce et que des causes aggravantes dites secondes ne viennent pas troubler le processus de bonne défense organique. La guérison obtenue n'est trop souvent qu'une guérison clinique passagère. Le nombre des rechutes à quarante-cinq, cinquante ans et au delà nous, le prouve. Il faut donc rester prudent dans l'affirmation de la guérison et la notion de réactivation doit rester présente à votre esprit, elle vous préservera d'erreurs qui peuvent être graves non seulement pour le malade, mais surtout pour son entourage.

Il faut enfin se rappeler que du traitement précoce des premières manifestations de la tuberculose dépend le plus souvent tout l'avenir du sujet. C'est pourquoi nous insistons tant sur le dépistage précoce de la maladie et sur la nécessité pour le médecin d'y penser souvent et de mettre en œuvre pour en assurer le diagnostic tous les examens cliniques, qui sont maintenant d'un emploi courant.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Œdème aigu du poumon cataménial dans le rétrécissement mitral.

On sait le rôle prépondérant des épisodes de la vie génitale dans le déterminisme des accidents du rétrécissement mitral. J. EDEIKEN et J.-Q. GRIFFITH (*The Journ. of the Americ. Med. Assoc.*, 27 juillet 1940) rapportent l'observation d'une jeune femme de vingt-six ans qui présentait, à l'occasion de chaque menstruation, une crise d'œdème aigu du poumon ; cet œdème, véritablement cyclique, fut observé pendant quatorze menstruations consécutives. Les auteurs incriminèrent dans la genèse de cet œdème une rétention aqueuse consécutive à la menstruation et administrèrent avec succès, d'abord à titre curatif pendant une attaque, puis à titre préventif avant la période menstruelle, un diurétique intraveineux composé d'un dérivé mercuriel et de purines. Ce succès thérapeutique fut considéré comme une preuve du rôle de l'augmentation du volume sanguin par rétention aqueuse ; de fait, ce volume sanguin, de 65 centimètres cubes par kilo pendant la période intermenstruelle, passait à 78 centimètres cubes pendant la période menstruelle ; pendant cette période, on constatait également que le test de l'expansion des mélanophores devenait positif, et que le sérum contenait une substance antidiurétique. Ces résultats firent supposer une hyperactivité de l'hypophyse. L'irradiation de l'hypophyse fut alors tentée dans le but de diminuer son action antidiurétique ; cette irradiation fut suivie de succès ; tout symptôme pulmonaire disparut, et la guérison persistait dix mois après l'irradiation ; le test des mélanophores restait cependant positif, mais le sérum ne contenait plus de substance antidiurétique.

JEAN LEREBOULLET.

Diagnostic radiologique de l'échinococcose pulmonaire. Le pneumokyste périvésiculaire.

Mentionné par ZEHBE (de Hambourg) en 1916, le pneumokyste a été retrouvé par GOYENA (1932), BRUN et JOUBERT DE BEAUJEU (1936), etc., il apparaît sur les radiographies comme un croissant clair bordant le pôle supérieur de l'ombre kystique. Ce pneumokyste indiquerait habituellement une complication imminente : rupture ou suppuration. Selon Deve, l'apparition d'une solution de continuité périkystique-bronchique est presque toujours au stade de la rupture. (Uslenghi Diagnostico radiologico de los quistes hidatidicos del pulmon. A proposito del signo llamado « neumoquiste perivesicular », *La Prensa Medica Argentina*, 27e année, n° 10, p. 489, 6 mars 1940.)

M. DÉROT.

Distension et rupture de cavernes au cours de la collapsothérapie.

IBIAPINA (Distensao e Rutura de Cavernas no curso do Pneumotorax Terapeutico — cavernas insufladas, *Arch. Argent. de Enferm. del Ap. Respir. y Tuberc.*, t. VII, n°s 1 et 2, p. 28, janvier-février 1939) rapporte 3 cas de « cavernes insufflées », c'est-à-dire de cavernes se mettant, après institution du pneumothorax thérapeutique, à augmenter de volume de manière rapidement progressive, créant ainsi un risque de rupture. Deux mécanismes paraissent pouvoir être incriminés : la présence d'une branche de drainage avec dispositif valvulaire assurant l'insufflation progressive de la caverne au cours des mouvements respiratoires ; la présence d'une branche constamment perméable tant en inspiration qu'en expiration, ce qui amène la distension de la cavité sous l'action de la pression atmosphérique.

M. DÉROT.

Le diagnostic de la bronchectasie congénitale par agénésie alvéolaire.

MARIANO R. CASTEX, EG. MAZZEI et J.-M. REMOLAR (El diagnostico de la Bronquiectasias congenitas por Agenesia Alveolar, *Arch. Arg. de enfermed. del Ap. Respir. y Tuberc.*, t. VII, n°s 1 et 2, p. 15, janvier-février 1939) distinguent parmi les maladies congénitales pulmonaires quatre choses différentes : *a*. certaines bronchectasies congénitales géantes, où il y a dilatation des bronches, mais où une portion de poumon persiste en un point quelconque ; *b*. l'agénésie pulmonaire, où il n'y a ni poumon, ni bronche (exemple : cas de Jarisch, de Castellano, de Milne-Gernez) et où tout le thorax est occupé par une artère pulmonaire) ; *c*. le poumon kystique congénital, terme qui, pour les auteurs, doit désigner uniquement des cas avec cavités kystiques fermées ou secondairement ouvertes, ayant une paroi et un contenu autonome, ces cavités pouvant être intrapulmonaires ou sous-pleurales ; *d*. l'agénésie alvéolaire étudiée par les auteurs et caractérisée par des cavités bronchiques primitivement ouvertes, à paroi bronchique, sans contenu liquide autonome, entourée de parenchyme en atélectasie sans sclérose. Cette dernière affection est souvent appelée, à tort, maladie kystique congénitale du poumon.

M. DÉROT.

Hémopneumothorax spontané à symptomatologie coronarienne.

M. SLOER (Hemopneumotorax espontaneo à forma coronaria, *Arch. Argent. de enfermed. del Ap. Resp. y Tuberc.*, t. VII, n°s 1 et 2, p. 15, janvier-février 1939) rapporte un nouveau cas d'hémopneumothorax spontané non tuberculeux, remarquable par le caractère angineux de la douleur initiale. Il rappelle qu'à côté de cette forme clinique on peut en décrire des formes brachialgiques péricardique (rare) et abdominale, formes individualisées par les caractères de la douleur et expliquées par la complexité de l'innervation pleurale qui est à la fois sympathique, parasympathique et spinale.

M. DÉROT.

La somnolence dans l'insuffisance respiratoire chronique.

La somnolence des pléthoriques et des cardio-pulmonaires cyanotiques est due essentiellement à l'action de l'excès de CO^2 sur les centres diencéphaliques. La congestion veineuse exagère la somnolence, soit par action directe, soit par l'intermédiaire d'une stase intracranienne comprimant les centres du sommeil et l'hypophyse. La stase corticale, qui entraîne une intoxication carbonique des neurones, provoque une hypoexcitabilité de ceux-ci, ce qui favorise également la somnolence. La somnolence des pléthoriques abdominaux et des cardiaques cyanotiques est donc d'ordre essentiellement toxique (excès de CO^2). Elle peut être accrue par deux facteurs mécaniques : hypertension intracranienne et stase veineuse corticale agissant sur les neurones. [MARIANO CASTEX, CAPDEHOURAT et OROSCO, La somnolencia en la insuficiencia respiratoire cronica (Pletoricos abdominales y cardiacos cianoticos), *La Prensa Medica Argentina*, 27e année, n° 8, p. 387, 21 février 1940.]

M. DÉROT.

L'acide nicotinique dans le traitement des psychoses atypiques.

On sait les excellents résultats obtenus dans la pellagre, et en particulier dans les psychoses pellagreuses, avec l'acide nicotinique. Mais il semble bien aujourd'hui que les psychoses pellagreuses ne soient pas les seules à pouvoir bénéficier du traitement par l'acide nicotinique. H.-M. CLECKLEY, V.-P. SYDENSTRIKER et L.-E. GEESLIN (*The Journ. of the Americ. Med. Assoc.*, 27 mai 1939) ont traité par ce médicament dix-neuf malades atteints de psychoses atypiques dont le trait dominant était une stupeur profonde qui avait simulé une tumeur frontale chez trois malades, l'encéphalite léthargique chez l'un d'eux, un hématome sous-dural chez un autre. Dans d'autres cas, c'était un tableau de délire ou un état dépressif. Plusieurs d'entre eux présentaient une importante diminution de l'acuité auditive. Mais on ne constatait aucun symptôme de pellagre. Le seul signe qui aurait pu attirer l'attention était une glossite sous forme d'une rougeur anormale de la langue avec ou sans atrophie ou ulcération papillaire ; ce symptôme était présent chez tous les malades sauf deux. Les auteurs n'ont observé qu'une fois une stomatite, jamais de dermatite, deux fois une vaginite non spécifique, une fois de la diarrhée. L'anachlorhydrie gastrique ne fut observée que de façon inconstante. Tous ces malades avaient, de façon évidente, été soumis à un régime défectueux et carencé, et leur état général fortement déficient nécessita bien souvent l'administration de sérum glucosé ou salé. Il s'agissait, dans la majorité des cas, de sujets âgés et porteurs d'affections organiques qui auraient pu être considérées comme la cause de leurs symptômes mentaux : artériosclérose accentuée, syphilis cérébro-spinale, alcoolisme chronique.

Ces malades furent traités par l'acide nicotinique à la dose de 100 à 300 milligrammes par jour pendant trois à dix jours sous forme de nicotinate de soude administré par voie veineuse. La réponse au traitement fut frappante, « dramatique », disent les auteurs. Alors que, dans un certain nombre de cas témoins (lésions cérébrales, accidents vasculaires cérébraux, intoxication bromurée), l'action du traitement avait été nulle, chez les sujets traités, la guérison fut obtenue en quelques jours, souvent en quelques heures. Quatre des malades furent très améliorés; chez tous les autres, la guérison fut complète.

Il semble donc que dans certains cas l'avitaminose nicotinique puisse se manifester exclusivement par des symptômes psychiques. L'épreuve du traitement nicotinique peut devenir extrêmement précieuse, et il est vraisemblable qu'une expérience plus étendue per-

mettra de grouper dans ce chapitre nouveau un certain nombre de cas de psychose jusqu'alors mal classés.

JEAN LEREBOULLET.

L'encéphalite par carence en acide nicotinique.

Dans le groupe de l'encéphalopathie alcoolique décrit par Bender et Schilder, groupe assez polymorphe puisqu'il réunit des cas d'obnubilation avec rigidité, des cas de catatonie, des syndromes cérébelleux, des delirium tremens, des polynévrites, N. JOLLOFFE, K. M. BOWMAN, L. A. ROSENBLUM et H. D. FEIN (*The Journ. of the americ. med. assoc.*, 27 janv. 1940) ont isolé un syndrome encéphalopathique particulier dont ils ont observé 150 cas. Ce syndrome est caractérisé par de l'obnubilation, de la rigidité avec phénomène de la roue dentée, des réflexes de préhension et de succion, le tout associé ou non à une polynévrite par avitaminose B_1, à une pellagre ou à des signes oculo-moteurs de névrite rétrobulbaire. Les malades présentant ce syndrome et traités par les méthodes usuelles, et notamment par l'hydratation, meurent invariablement (95 à 100 p. 100 de mortalité) ; s'ils sont traités par l'hydratation et par des substances riches en vitamine B, la mortalité baisse de façon appréciable et descend à 62 p. 100 ; s'ils sont traités par l'hydratation et l'acide nicotinique, la mortalité baisse de façon impressionnante et n'atteint plus que 32 p. 100, et même 13 p. 100 après défalcation de cas où la mort semble être due à une autre cause (pneumonie, cirrhose, septicémie streptococcique, abcès du poumon). Les auteurs pensent donc que ce syndrome peut être attribué à une déficience en acide nicotinique.

JEAN LEREBOULLET.

Indications thérapeutiques de l'acide chlorhydrique et de la pepsine.

L'évacuation de l'estomac plein se fait essentiellement par les contractions péristaltiques de l'antre qui font avancer le bol alimentaire vers le pylore et le duodénum. Le rôle du pylore, contrairement à l'opinion classique, consiste peut-être davantage à empêcher les régurgitations duodéno-gastriques qu'à assurer la régularité du vidage de l'estomac. Les réflexes partent du duodénum et peuvent ralentir l'évacuation en augmentant le tonus du sphincter pylorique et en inhibant le péristaltisme de l'antre.

Partant des considérations précédentes, BENGT IHRE (*Nordisk Medicin*, t. V, n° 9, 2 mars 1940, page 374) estime que les troubles dyspeptiques sont dus davantage à une mobilité anormale du tractus digestif qu'à une anomalie de sécrétion. Dans la diarrhée dite achylique, la vitesse d'évacuation est accrue, aussi bien dans l'estomac que dans le petit et le gros intestin; elle peut être due aussi bien à une poussée aiguë de gastrite chronique qu'à une affection vésiculaire, ou à des troubles neuro-végétatifs. Le même point de vue peut s'appliquer aux dyspepsies de fermentation : il ne s'agit pas là tant de maladie proprement dite que d'un simple symptôme traduisant un trouble de la mobilité du tractus digestif.

L'adjonction d'acide chlorhydrique au régime donne souvent d'excellents résultats. L'acide agit à la fois par son action bactéricide, par l'excitation de la sécrétion duodénale de sécrétine qui augmente la production de suc pancréatique et en provoquant des réflexes duodénaux qui inhibent l'évacuation gastrique. La digestion pepsique est facilitée, en cas d'hypochylie, en ramenant à la normale la concentration ionique du suc gastrique. Il y a lieu de faire prendre l'acide chlorhydrique peu de temps avant le début des repas, à doses relativement élevées (vingt à quarante gouttes d'une solution à 7 p. 100). L'administration simultanée de pepsine serait à la fois inutile et non motivée : la digestion protéique qu'elle peut amener est certainement minime et ne justifie pas son prix de revient.

M. POUMAILLOUX.

Le bouillon d'épinards en bactériologie.

L'auteur a expérimenté un procédé inspiré de travaux de Besredka et Mlle Salamon. Ce procédé consiste à presser des feuilles d'épinards pour en extraire le suc. Ce suc est ensuite soumis à une courte ébullition, puis filtré sur papier, on l'alcalinise, et le porte ensuite vingt minutes à 120°. Le liquide obtenu est filtré et stérilisé vingt minutes à 115°. Ce « bouillon d'épinards », additionné de gelose, a permis la culture des staphylocoques, des bacilles du groupe typhique, du colibacille et de différents autres genres.

L'auteur le préconise comme succédané du bouillon peptoné. (EM. ZAPATERO, Un medio de cultivo sin Carne ni Peptona para uso corriente en Bacteriologia. *Rev. españ. de Medic. y Cirurgia de guerra*, t. III, n° 16, p. 435, décembre 1939.)

M. DÉROT.

Est-il possible de poser le diagnostic de distomatose hépatique chez l'homme par la constatation d'œufs de distome dans les selles ?

FETHI ERDEN, ayant constaté la présence transitoire d'œufs de parasites dans les selles de certains sujets, a remarqué que ceux-ci étaient assez souvent des anémiques traités par le foie de mouton. Il a constaté que le foie de ce dernier animal était contaminé dans 46 p. 100 des cas.

Il lui semble donc que la présence d'œufs de distome dans les selles n'est pas suffisante pour affirmer la distomatose hépatique. Cette présence peut avoir une cause alimentaire; elle n'est caractéristique que si elle est fréquemment retrouvée (*Türk Tib Cemiyeti Mecmuasi Yil* 5 (83), n° 12, p. 328, 1939 et *Bulletins de la Soc. turque de Médecine*, séance du 30 mai 1939, n° 103).

M. DÉROT.

Le Gérant : Dr ANDRÉ ROUX-DESSARPS. 5193-39. — Imprimé en France, à l'Imprimerie CRÉTÉ, CORBEIL.

LA PATHOGÉNIE DE LA PELLAGRE ET DE L'HYDROA ESTIVAL. PORPHYRIE ET AMIDE NICOTINIQUE

PAR

H. JAUSION

En dépit d'études photopathologiques de longue haleine, la pellagre et l'hydroa vacciniforme demeuraient, hier encore, des entités mystérieuses. Sans doute rayons solaires et hématoporphyrie étaient-ils souvent invoqués dans l'étiologie de l'une et l'autre de ces affections, pour une part dermopathiques. Sans doute aussi la pellagre humaine, que l'on rapprochait pourtant volontiers de certaines pellagres animales « *a lumine* », était-elle parfois rangée dans la classe des avitaminoses ; on lui assignait alors pour origine une carence alimentaire, et la théorie zéique, qui incriminait le grain de maïs décortiqué, le disputait à la thèse verdéramique, qui mettait en cause ses moisissures, le verdet, dont la mycoporphyrine eût fomenté cette photocatalyse que supposait la luminosensibilisation. C'était là le seul lien apparent entre les deux facteurs les plus évidents de la pellagre : soleil et déficit alimentaire. Mais, comme il existait des pellagres sans maïs, et des pellagroïdes souvent en coïncidence avec l'alcoolisme et susceptibles de s'intégrer par la suite en syndromes complets, la question demeurait pendante. Un débat aussi controversé ne laissait pas d'admettre les arguments les plus divers, voire les remarques de Margarot, qui reprenait récemment la théorie infectieuse de naguère, thèse qu'il faudrait, à notre sens, se garder de réfuter en bloc. Dans la série de nos mémoires sur les maladies de lumière, nous avons maintes fois insisté sur la longueur de l'incubation morbide prodromique à toute révélation solaire ; sur le contraste paradoxal entre un photodynamisme aussi intense et les quantités dérisoires de mycoporphyrines ingérées avec le verdet ; sur la comparaison vraiment abusive avec les pellagres animales qui procèdent d'ingestions énormes de chlorophylle, partant de phylloporphyrine ; enfin et surtout sur le facteur hépatique, commun à toutes les pellagres, ainsi qu'à diverses actinodermatoses. C'est là qu'est la clef du problème.

Le métabolisme des porphyrines.

La participation des organes de l'hématopoïèse, la moelle osseuse et surtout le foie, semble en effet indiscutable dans toute perturbation du métabolisme porphyrique.

Or, la plupart des dérivés *hémoglobiques*, ou *chlorophylliens*, qui constituent par ailleurs les photocatalyseurs endogènes par excellence, admettent comme bases les *porphyrines*, dont le commun squelette « idéal », la *porphine*, est fait de quatre noyaux pentagonaux et hétérocycliques de *pyrrol*, liés par quatre radicaux méthiniques. Telle est la notion capitale apportée par Nencki, et surtout Hans Fischer et son école. Si, aux hydrogènes des porphines, on substitue un ou plusieurs restes, méthyle, éthyle, vinyle, etc., on reconstitue des porphyrines, dont le spectre d'absorption conditionne le photodynamisme. Dans cette fixation il peut se former quatre isomères. C'est ainsi qu'au nombre des *étioporphyrines*, noyaux réels des familles hémoglobiques et chlorophylliennes, figurent la copro-, l'uro- et la mésoporphyrine, dont, par transformation des restes vinyles en éthyles, procède la protoporphyrine. *Naturelles*, la *proto-*, la *copro-* et l'*uroporphyrine* existent spontanément à l'état libre. *Hémato-*, *méso-* et *étioporphyrines* sont *artificielles*.

Tous ces composés ont une grande avidité pour les métaux. L'*étioporphyrine* s'unit au *fer* dans l'*hémoglobine*, au *magnésium* dans la *chlorophylle*. L'*uroporphyrine* se combine au *cuivre* dans le pigment des plumes du touraco, la *turacine*. Le pigment bleu des escargots, des poulpes, du homard, l'*hémocyanine*, renferme églement du *cuivre*. La *pinnaglobuline* du mollusque *Pinna squamosa* renferme du *manganèse*, et le chromogène des ascidies libère du *vanadium*. La *myoglobine*, pigment très voisin de l'hémoglobine, n'en diffère, selon Theorell, que par sa globine. Le *cytochrome C* est une *ferroporphyrine*, dont le groupe vinyle s'unit à un radical azoté. La *bilirubine* est issue, par l'intermédiaire de la *biliverdine*, d'une scission oxydative du cycle tétrapyrrolique (H. Fischer, Lemberg).

Les porphyrines libres de l'économie reconnaissent une double origine :

a. Elles peuvent procéder d'une *synthèse* à partir de matériaux plus simples, que les *organes hématopoïétiques* constituent en pigments ferroporphyriniques. Au terme des recherches de Günther, Fischer, Borst et Königsdörffer, Duesberg, la porphyrine formée dans la moelle osseuse se scinderait en deux fractions, dont l'une interviendrait dans la genèse hémoglobique (Hijmans Van den Berg et Revers), au lieu que l'autre se muerait en copro- et en uroporphyrine (H. Fischer). Cette origine synthétique serait confirmée par *l'accumulation de protoporphyrine dans la moelle osseuse et le foie du fœtus*. Ainsi la porphyrie pourrait être interprétée « comme l'expression d'une fonction fœtale » et un « phénomène d'atavisme » (T. Hernando). Quant à la synthèse prophyrique, elle pourrait relever de l'*action des érythroblastes* médullaires qui seraient fortement augmentés dans les anémies porphyrigènes (cryptogénétique, sulfonalique, saturnine). De même Fischer, Hilmer, Fliender et Putzer, Borst et Königsdörffer ont-ils décelé de grosses charges porphyriques dans les organes hématopoïétiques des anémiques pernicieux et des porphyriques congénitaux. Et, comme on a révélé la coproporphyrine dans les excréments des patients atteints d'ictère hémolytique, il semble que le pigment tétrapyrrolique puisse en de tels cas procéder de l'activité des érythroblastes médullaires.

b. Les porphyrines sont parfois *libérées* dans la *désintégration des pigments sanguins et musculaires*, au cours des *hépatites* ou des *myopathies* (J. Thomas). Ainsi, pour les *altérations du foie*, en témoignent, dans le cancer et la grossesse, les déclarations probantes de Hijmans Van den Berg, de Vanotti, de Carrie et Hérold. Les travaux cliniques de l'école française viennent apporter la confirmation de cet énoncé. Les observations de Courcoux, Lhermitte et Boulanger ; de Boulin, Garcin, Nepveux et Ortolan ; de Boulin, Justin-Besançon, Nepveu et Geffroy ; de Fiessinger, Albeaux-Fernet, Lwoff et Querido signalent toutes la relation, plus ou moins évidente selon les cas, entre l'*atteinte hépatique et la porphyrinurie*. Par contre, aucun des documents dont nous ayons en connaissance sur la *myasthénie*, et notamment les exposés de Meyer-Betz, d'Hittmair, de Paul, de Debré et Gernez, de Lièvre, de l'école d'Alajouanine, de Duvoir, Pollet, Layani et Gaultier ; de Duvoir, Pollet, Gaultier et Chenebault, qui mentionnent tous l'oxy- ou la méthémoglobinurie, qui évoquent la réaction de Donath et Landsteiner, négative ordinairement, *ne fait allusion aux porphyrines*. Certaine observation, maintes fois citée, de Carnot et Terris, qui, de par son titre d'actinite chronique avec œdème et myasthénie, suggère la notion de photocatalyseurs tels que les porphyrines, les passe délibérément sous silence (1). Pas davantage la *maladie vétérinaire de Lucet*, l'*hémoglobinurie du cheval*, bien que comportant l'élimination de myoglobine, toxique pour le rein, n'est réputée porphyrinurique.

Cependant Vanotti a pu montrer que, dans *tous états d'inflammation et de dégénérescence des muscles striés*, il existait de la porphyrie, qu'il a dénommée *myoporphyrie*. L'expérimentation au reste est formelle. Pi Suñer a prouvé, en 1903, qu'un extrait de *foie lavé* détruisait l'hématoporphyrine en vingt-quatre à trente-six heures d'étuve. Gottron et Ellinger, Massa ont observé comme lui *cette même lyse « in vivo »* chez le chien normal. *Elle est suspendue*, et l'hématoporphyrine est éliminée sans modifications lorsque l'animal est *soumis à l'intoxication phosphorée*. Enfin, des essais de Günther, de Kammerer et des siens propres, Jacques Thomas a pu conclure que, chez le rat, l'hémolyse sans intoxication aboutissait à la désintégration du type biliaire, et non porphyrique, de l'hémoglobine, au lieu qu'après hépatite phosphorée ou manganique il y avait élimination de porphyrine du type III.

Le *foie* est au reste susceptible de remanier les *porphyrines*. S'il fait de la protoporphyrine aux dépens de l'hémoglobine (Schreus), il transforme la protoporphyrine en coproporphyrine (H. Van den Berg, Grotepass et Revers). Enfin il est capable de détruire certaines porphyrines, à l'exception de l'uroporphyrine (Schreus et Carrie). Mais, tout comme *il a été jusqu'ici impossible d'obtenir de la perfusion hépatique la scission oxydative de la porphyrine, soit en bilirubine, soit en verdochromogène, précurseur de la biliverdine*, il semble que, dans le cas

(1) Hormis leur essai en cuti-réaction.

pathologique le plus fréquent, *les organes de la porphyrinogenèse s'obstinent dans la synthèse d'une porphyrine, dont le type isomérique diffère de celui du radical prosthétique de l'hémoglobine. Cette porphyrine, du type I, ne saurait se combiner au fer pour aboutir à l'hématine, qui est du type III. Elle s'accumule dès lors dans l'économie, ou bien elle est éliminée, après carboxylation, sous les espèces d'une copro- ou d'une uroporphyrine du type I* (Jacques Thomas). Telle est la raison des faits pathologiques relatés par Boulin, Garcin, Justin-Besançon, Nepveux, etc.

Ainsi l'hémoglobine, combinaison organo-métallique, peut-elle se résoudre en un pigment purement organique, plus hautement fluorescent et, partant, d'action photodynamique manifeste. De plus, les porphyrines peuvent être à leur tour libérées, sous l'influence des radiations actiniques, qui, par une catalyse intense, hâtent la dislocation des complexes ferroporphyriques. D'où le cercle vicieux qui régit certaines photopathies. Les photocatalyseurs sont eux-mêmes catalysés par la lumière.

Les aspects cliniques des porphyries. L'hydroa vacciniforme et la pellagre.

A la porphyrie, Hans Günther distinguait, dès 1920, quatre formes essentielles : une *forme aiguë spontanée*, ou vraie ; une *forme aiguë provoquée* par l'ingestion de substances toxiques, telles que barbiturates, méthanes sulfonés substitués (sulfonal, trional), plomb, etc. ; une *forme chronique* ; et enfin une *forme* de début très précoce, *congénitale*. En 1925 (in *Schittenhelm-Blutkrankheiten-Enzyclopädie Klin. Medizin*), il convenait qu'une même prédisposition constitutionnelle régissait toutes formes de porphyrinurie et n'admettait plus que trois variétés.

Micheli et Dominici se limitaient à deux groupes morbides : porphyries idiopathiques et porphyries toxiques ; et Schreus, plus récemment, n'admettait à son tour que deux types, selon qu'il y avait élimination de dérivés d'étioporphyrine *I* ou de porphyrines du schéma isomérique *III*. Il établissait néanmoins le distinguo entre variétés congénitale et acquise.

Les *symptômes essentiels des porphyries* tiennent dans des manifestations *digestives*, *nerveuses* et *cutanées*. Il y faut rattacher quelques perturbations de la cytologie sanguine et du métabolisme basal.

Les signes *digestifs* se traduisent par de la *stomatite* et de la *glossite*, des *crises stomacales*, plus ou moins douloureuses, avec *vomissements*, parfois bilieux, et *constipation* généralement opiniâtre. Il y a *spasme*, rarement pylorique, plus fréquemment de l'*intestin grêle*, duodénum, jejunum ou iléon, et concurremment *dilatation gastrique*. Il est à croire qu ces troubles, surtout abdominaux, qui simule maintes affections, sont sous la dépendance d affinités électives de l'hématoporphyrine po l'appareil nerveux splanchnique, car chaqu crise peut être marquée ou par l'élévation de la porphyrinémie, ou par une débâcle pigmentaire dans les urines ou dans les selles. Schreus est allé jusqu'à imputer à l'intoxication porphyrique les coliques du sulfonal et du plomb, ce qui n'est d'ailleurs pas sans vraisemblance.



Les *signes nerveux* résultent de l'imprégnation des centres. *Névropathes* et *psychopathes*, enclins au nervosisme et à l'*insomnie*, les patients vont assez fréquemment jusqu'à la *paralysie*, généralement *extenso-progressive*, dans la majorité des cas, le *type ascendant de Landry*, et plus exceptionnellement un type descendant et régressif. Que les porphyrines agissent directement ou par photocatalyse, l'*excitation des centres nerveux* est leur fait propre, et Hühnerfeld, en 1930, en a dégagé tout l'intérêt en instaurant la porphyrinothérapie des états dépressifs. Ses indications furent même récemment étendues au traitement de l'hypertonie pyramidale.

Les *signes cutanés* sont conditionnés par la *photocatalyse porphyrique*. Ils impliquent donc l'action de radiations en concordance avec les diverses bandes d'absorption du spectre de la porphyrine en cause : *Actinite érythémato-œdémateuse ; éruption vacciniforme à vésicules plus ou moins hémorragiques de la face et du cou, des pavillons auriculaires, du dos des mains ; photodermite résiduelle avec plages achromiques, mottes pigmentaires et télangiectasies stellaires* ; parfois enfin *mélanodermie généralisée*, se renforçant sur les zones découvertes, et donnant au visage ce loup de hâle qui caractérise ce que nous avons dénommé

le masque phototraumatique ; *hypertrichose, figure et mains velues* d'homme-caniche avec *synophrys* révélateur.

Il est à noter que la *fragilité de l'épiderme* devant les radiations solaires ne le cède en rien à sa vulnérabilité par le traumatisme banal, et que la peau des porphyriques peut « vésiculer », comme elle le fait dans l'épidermolyse bulleuse, sous les moindres stimulations mécaniques (Carrié, Gagey, Gottron et Ellinger, Urbach, etc.). Le froid provoque de même des engelures sur les oreilles précédemment entachées d'hydroa. Fischer et Zerweck, Gaffron ont établi que les porphyrines s'avéraient d'autant plus sensibilisantes à la lumière que leur molécule possédait plus de groupes carboxylés : protoporphyrine < deutéroporphyrine < coproporphyrine < uroporphyrine. Rappelons à ce propos que tout blocage métallique avec le fer et avec le cuivre suspend le photodynamisme. Enfin les mêmes auteurs ont pu déceler l'existence d'antiphotocatalyseurs spontanés, cutanés et urinaires, du groupe de l'urofuchsine, dont la présence témoignerait d'une protection contre les radiations nocives.

A cette triade symptomatique essentielle, joignons quelques autres particularités, plus contingentes, des états hématoporphyriques.

Érythrocytose, résultant parallèlement de l'excitation ostéo-médullaire.

Hyperthyroïdisme, avec *augmentation du métabolisme basal*, plus ou moins lié à l'accélération des oxydations.

Lésions oculaires, conjonctivite, kératite, iritis, allant jusqu'à la cécité. Elles procèdent de la luminosensibilisation et sont d'autant plus marquées que le sujet, plus exophtalme, est moins protégé par ses paupières.

Le début précoce et l'intensité de cette ophtalmie signeraient les *formes congénitales*.

Les *formes aiguës*, spontanées ou toxiques, n'admettent, en règle générale, que les signes nerveux, les plus apparents et les plus graves, et des troubles digestifs, assez variables d'un cas à l'autre. C'est alors le *syndrome de Landry*, avec *coliques porphyriques*.

Les *formes chroniques*, qui se confondent peut-être avec les formes congénitales, s'intègrent assez bien dans le cadre de l'*hydroa vacciniforme*, « *seu estivale* », décrit par Bazin en 1862. Elles ne comportent guère, à part de petits troubles digestifs, que les signes cutanés bien connus de tous. Elles peuvent néanmoins brocher sur un *Xeroderma pigmentosum* (Gagey). Nul doute à cet égard : Günther et Meyer Betz ont reproduit expérimentalement le *coup de lumière hématoporphyrique*. *Ménagé, renouvelé*, il restitue assez bien la symptomatologie de l'*hydroa estival*. *Brutal*, il réalise cette forme dramatique qu'est l'*apoplexie lumineuse*, outrance de la porphyrie aiguë ; mais elle aboutit à la mort de l'animal de robe blanche ou claire, sans l'intermédiaire de ce syndrome de Landry que nous retrouvons chez l'homme vêtu. *L'hématoporphyrinurie est de règle dans l'hydroa vacciniforme.* Elle a été décelée pour la première fois, en 1898, par Anderson. Elle a été retrouvée par nombre d'auteurs, parmi lesquels Artz et Hans Günther. L'hématoporphyrinémie, mise en cause par Garrod qui la qualifie d' « erreur innée du métabolisme », n'a été de fait que rarement dénoncée dans l'hydroa. Martenstein l'a vainement recherchée en 1922, dans un cas où la porphynurie était patente.

Quant à la *pellagre*, elle se réclame, comme on sait, d'une triade classique, qui reproduit sensiblement celle des états porphyriques.

Signes *nerveux, digestifs, cutanés* et *muqueux* se superposent assez bien à ceux que nous avons décrits. Il n'en demeure pas moins quelques écarts.

Du point de vue nerveux, c'est l'*asthénie*, et non l'excitation, qui marque les prodromes connus sous le nom de « mal del Padrone ». Si le *délire maniaque* caractérise certaines folies pellagreuses, d'ordinaire les sujets atteints de « mal de rosa » se comportent comme des myasthéniques vertigineux et somnolents.

L'anorexie, la sitiophobie, la sécheresse de la gorge avec soif pathologique, et surtout la *diarrhée*, signent les formes gastro-intestinales qui vont jusqu'à la *typhose pellagreuse*. Il n'y a, d'ordinaire, ni constipation, ni spasmes, ni dilatation gastrique.

Les troubles cutanés diffèrent des lésions de l'hydroa. L'érythème rouge sombre, la rôtissure ou *abbrustolimento* des Italiens, dénonce bien évidemment la topographie lumineuse et la sensibilité du tégument à l'égard des rayons solaires. Le seul collier de Casal, n'étaient les autres localisations à la face et aux mains, en ferait foi.

En bref, *la similitude n'est que grossière.* Pourtant *nombre d'auteurs,* et parmi eux N. Nassa, C. Roncoroni, *ont attribué la pellagre à la porphyrie.* Dès avant, Jobling et Arnold avaient montré que, dans l'intestin, les hyphomycètes de Lombroso, ceux du verdet maïdique, pouvaient être générateurs d'hématoporphyrine. Fischer et Niemann ont d'ailleurs extrait une mycoporphyrine de *Penicilliopsis clavariæformis,* champignon du bois d'ébène. Mais, s'il ne fallait compter, nous l'avons dit, qu'avec les seuls apports des porphyrines cryptogamiques, la pathogénie de la pellagre nous demeurerait incompréhensible.

En fait, les *pellagroïdes* accusent des troubles hépatiques manifestes, et, comme l'a bien montré Gougerot, toute pellagroïde peut finir en pellagre. Ainsi en témoignent les observations de Landouzy, Bouchard, Perrin, Brault, Nicolas et Jambon, Nicolas, Massia et Dupasquier, etc. Or, le rôle de *l'éthylisme* est, à cet égard, considérable. Parmi les diétotoxiques, l'alcool est le grand pourvoyeur ; son rôle dans les pellagroïdes a été dénoncé par toute l'école française : Hardy, Hillairet, Gaucher, Perrin, Brault, Nicolas et Jambon, etc. Or, certaines *dyshépaties peuvent avoir pour sanction la porphyrie.*

Il ne faut néanmoins pas se méprendre. La question n'est pas si simple. Le rôle de tous les organes sanguiformateurs dans la porphyrinogenèse implique également un *facteur génotypique.* Nombre d'observations prises au hasard, celles de Garrod, de Micheli et Dominici, de Larjano, d'Ehrmann, de Sato et Takahashi, de Lutty, de Gagey, de Covisa, de Medina, de Hernando, dénoncent le *caractère familial.* Pour Garrod, l'hérédité de la porphyrie serait *récessive.*

L'intervention de l'alcoolisme, du zéisme et d'autres éléments *diétotoxiques* serait donc seconde dans la pellagre. D'ailleurs, la question de savoir si les porphyrines sont le plus ordinairement libérées ou synthétisées reste encore pendante. Nous avons dit les conclusions récentes de Thomas. Elles admettent les deux mécanismes. Mais on supposait, à l'origine, et certains auteurs comme Lichtwitz le pensent encore, que les porphyrines provenaient toutes de la désintégration de l'hémoglobine. Par contre, Marchlewski estime que la bilirubine procéderait d'une origine exclusivement végétale, et partant intestinale, et Barber et Howitt considèrent que toutes porphyrines seraient issues du tube digestif, où elles seraient synthétisées à partir des pigments biliaires, puis résorbées par l'organisme, et plus ou moins détruites par le foie. On connaît d'ailleurs une *porphyrinogenèse microbienne.* Carrie y a longuement insisté, et Schreus assigne une étiologie infectieuse aux porphyries. Il se pourrait donc que les microbes intestinaux fussent générateurs de porphyrine, tout comme ils le sont d'histamine.

Ainsi, les rapports des porphyries avec la pellagre et les hydroas, bien qu'établis, ne sont pas encore pleinement élucidés. *L'identification et le dosage des porphyrines restent d'ailleurs de pratique délicate.* Qu'il s'agisse de la fluoroscopie en lumière de Wood, conseillée par Derrien, ou de la spectrophotométrie de Fink et Hoerbinger, ces méthodes effraient les laboratoires qui n'en ont pas encore usé. C'est pourquoi nombre de documents cliniques restent muets sur la porphyrinurie et surtout la porphyrinémie. Il existe pourtant une faible porphyrinurie normale.

Il faut d'ailleurs retenir qu'à côté de *l'hydroa vacciniforme* de Bazin *l'hydroa vésiculeux,* cas particulier de *l'érythème exsudatif multiforme de von Hebra,* parfois susceptible de formes mineures telles que *l'ectodermose érosive de Fiessinger,* peut être lui-même déclenché par le soleil, sans que l'on ait signalé qu'il s'accompagnât, même en pareil cas, de la moindre porphyrie. Nous avons toutefois plaidé *l'unité nosologique de ce groupe morbide,* et *l'amide nicotinique paraît agir contre tous les hydroas* (Justin-Besançon, nous-même).

D'autre part, les *pellagres animales,* bien étudiées par Henry et Richert, la maladie du sarrasin ou *fagopyrisme,* la *trifoliose,* la *dermite gangréneuse des régions blanches* causée par la vesce, la maladie du *millepertuis* ou de l'Hamra, due à l'hypericumrot, *l'érythème solaire du cheval de Bouley et Raynal,* la *gangrène des tâches blanches du cheval de Friedberger et Fröhner,* etc., relèvent toutes de l'ingestion de plantes chargées de chlorophylle et d'autres pigments, donc d'un photodynamisme, sinon d'une porphyrie, exogène. Nous avons maintes fois montré la pluralité des photocatalyseurs animaux et végétaux.

C'est pourtant une autre photopathie animale, patiemment étudiée, qui a permis de relier, dans la pellagre, la question des porphyries à celle des avitaminoses.

La pellagre canine et le groupe des vitamines B.

En 1925, Goldberger et Tanner conçurent l'identité de la pellagre humaine et du *black tongue*, affection spontanée du chien, découverte aux États-Unis par Hofer en 1852, et particulièrement étudiée par Klett en 1899. La *pellagre canine* est caractérisée par une glosso-stomatite pustulo-ulcéreuse et œdémateuse de couleur rouge sombre. Non seulement cette maladie paraît différer de la langue noire pileuse humaine, hypertrophie piliforme de la couche épithéliale, faussement réputée mycosique, et de nature probablement diétotoxique, mais encore elle se superpose strictement, dans sa distribution géographique, à la pellagre de l'homme, très fréquente aux États-Unis.

La conception des auteurs américains procédait de recherches antérieures, commencées par Chettenden et Underhill en 1917, poursuivies par Chick et Hume, Goldberger, Wheeler et Tanner (1923), qui aboutirent à la reproduction expérimentale de la pellagre chez l'animal et chez l'homme au moyen de régimes privatifs, riches en maïs. Chez le chien, il en allait de même ; et les mêmes substances qui contenaient un facteur antipellagreux s'avéraient préventives.

Aujourd'hui, l'opinion prévaut, à la suite des brillantes recherches de Spies et ses collaborateurs de l'école de Cincinnati, que la *pellagre est une multicarence*, une avitaminose complexe par défaut de *plusieurs facteurs* appartenant tous au *groupe hydrosoluble B*.

Ce groupe renferme, en dehors de quelques autres éléments imprécis :

Une *vitamine antinévritique* B^1, *aneurine*, ou *thiamine* (noyaux pyridinique et thiazolique), susceptible de fournir un ester pyrophosphorique 5, qui, selon Lohmann, ne serait autre que la *co-carboxylase* ;

Une *vitamine d'utilisation nutritive* B^2, ou *riboflavine* (molécule de ribose sur noyau d'alloxazine), dont l'ester phosphorique 5' fournirait le *coferment du pigment jaune de Warburg* ;

Une vitamine B^3, facteur de croissance du pigeon ;

Une vitamine B^4, facteur de croissance du pigeon et du rat ;

Une vitamine B^5, facteur de maintien pondéral du pigeon ;

Une *vitamine antidermatitique* B^6, *adermine* ou *pyridoxine* ;

Un facteur W, de croissance du rat ;

Un facteur filtrat, préventif de la dermite de nutrition du poulet ;

Et enfin la *vitamine P-P* (préventive de la pellagre), isolée par Elvehjem en 1937, et qui n'est autre que l'*amide nicotinique*, escorté de l'*acide nicotinique* (pyridine carbonique) et de quelques dérivés du même groupe chimique. Il est à noter que l'amide nicotinique, mieux tolérée que l'acide, entrerait dans la constitution de la cozymase (H. Bénard).

L'amide nicotinique fut extraite de la pulpe de *foie frais* qui se montrait souveraine contre le black tongue. Son intérêt, bien établi par Ruffin et Smith, Spies, Bean et Stones, Whooley, Strong, Madden et Elvehjem, etc., ne fait que s'avérer chaque jour plus grand. En France, de remarquables mises au point de Justin-Besançon, dont deux en collaboration avec le professeur Maurice Villaret et Inbona, ont successivement paru dans la *Presse médicale* du 4 mars 1939, le *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux*, le 4 octobre 1940, et dans ce même journal, le 30 novembre dernier. Ces documents très précis et qui viennent heureusement compléter le Symposium sur les vitamines publié en 1939, sous les auspices de l'American Medical Association, nous dispenseront d'être trop abondant sur le sujet.

Dénuée de toxicité, l'amide nicotinique peut être impunément administrée à la dose de 2 grammes par kilogramme. Mais il convient de savoir que *sa présence est normale dans l'organisme* et que le *taux de la nicotamidémie*, *remarquablement constant* dans la règle, oscille entre $0^{mgr},62$ et $0^{mgr},89$ pour 100 centimètres cubes (Noël Fiessinger et ses collaborateurs).

La viande, les œufs, la levure de bière, l'extrait de foie sont riches en amide nicotinique. Dès qu'un sujet en est réduit à un *régime exclusif et monotone*, maïdique par exemple, dès qu'il est touché par les *diététoxiques* (éthylisme),

dès qu'il subit une *chimiothérapie* intense et prolongée (sulfamides), dès qu'il est *infecté*, dès enfin que son tégument subit des injures physiques, telle l'*injure lumineuse*, ses *besoins en vitamine P-P sont considérablement augmentés*. Et, quand le taux sanguin de l'amide nicotinique tombe entre 6 et 7 milligrammes par litre, on doit tenir sa faible valeur pour un d'alarme et de précarence.

Le dosage s'effectue, en dehors de méthodes chimiques encore imparfaites, par un procédé microbiologique basé sur les besoins nutritifs du *proteus* et l'application rigoureuse qui en a été faite par Lwoff, Querido et Mme Lataste.

La pellagre est une multicarence du groupe B.

Nous avons vu que les symptômes de la pellagre ne coïncidaient qu'imparfaitement avec ceux de la porphyrie. Nous savons que la porphyrinurie est souvent le fait d'une lésion hépatique. Nous venons de voir que les extraits hépatiques curateurs devaient partie de leur action à la présence d'amide nicotinique. Il doit donc y avoir dans la pellagre des éléments étiopathogéniques qui débordent le cadre de la porphyrie et des besoins organiques en amide nicotinique.

C'est effectivement ce que semblent prouver les recherches américaines récemment divulguées par Maurice Villaret et Justin-Besançon sous la rubrique : démembrement clinique et pathogénique de la pellagre. L'affection est sous la dépendance d'avitaminoses multiples.

Dans les *symptômes nerveux*, la *psychasthénie* , les *troubles mentaux* légers ou graves, l'*encéphalopathie pellagreuse* d'évolution fatale relèvent de la *carence nicotinique*. La *polynévrite* ressortit à l'*avitaminose* B^1, tandis que la *myasthénie* et les *myopathies* procèdent du défaut de *facteur* B^6.

Dans les *symptômes cutanéo-muqueux*, *glossite*, *stomatite aphtoïde*, *rectite*, *vaginite*, *urétrite* sont du domaine de l'*avitaminose nicotinique*. Il en va de même des *érythèmes* et des *pigmentations cutanées*. Mais *cheilite* et *perlèche* guérissent, au même titre que certaines lésions accessoires de la peau, grâce au *facteur* B^2.

Quant à l'*hydroa vacciniforme*, les auteur américains ne semblent pas le séparer de la pellagre. Il pourrait, en dépit des apparences cliniques, représenter son terminus pathologique. Il est en tous cas le fait d'une porphyrinurie liée à l'avitaminose nicotinique, et traduit, dans ce qu'il a d'essentiel, le photodynamisme des porphyrines.

Le bilan de chacune de ces carences de détail explique maintes *prédominances cliniques* et certains *hybrides* mystérieux. D'où les termes de « démence pellagreuse », de « béribéri pellagroïde » ou « dermo-béribéri » (Castellani), qui concerne certaines « polynévrites avec éruption pellagroïde » du siècle dernier. D'où encore le vocable de « *pellagra sine pellagra* » pour les formes frustes, et enfin l'explication de la « pellagre alcoolique ».

Tout, dorénavant, est justiciable, dans le syndrome pellagreux, de la *pierre de touche thérapeutique*. C'est à l'amide nicotinique que revient l'amendement rapide des symptômes majeurs. On parfait la guérison par les autres vitamines.

Il en suit d'intéressantes précisions sur les *raisons causales de l'avitaminose nicotinique dans la pellagre*. Elle peut être le fait d'une carence d'apport et d'un régime trop exclusif dont l'alimentation monotone par le maïs représente le prototype. Elle peut résulter d'une franche disette, comme l'a montré Velasco Pajares dans la récente guerre d'Espagne. Elle peut encore découler de l'abus des diétotoxiques, de l'éthylisme, dont Villaret et Justin-Besançon ont montré récemment qu'il était facteur de déséquilibre en vitamine B^1. On saisit toute l'importance de cette notion pour interpréter les pellagroïdes sans maïs, mais avec alcool. Rappelons, après Pagniez, les heureux effets de l'acide nicotinique sur les délires alcooliques.

En dehors de ces *raisons extrinsèques*, on n'est pas sans concevoir, avec les auteurs scandinaves Massen, Norgaard et Tobiassen, une *fonction antipellagreuse de l'estomac*, dont le défaut apparaît, chez l'homme comme chez le porc, après une *résection large du pylore*. L'avitaminose pellagrogène, ainsi créée, guérirait par l'amide nicotinique dans le cas d'une gastrectomie partielle, mais demeurerait si l'exérèse était totale.

L'avitaminose nicotinique en dehors de la pellagre, et les besoins de l'organisme en vitamine P-P.

Une telle moisson de recherches devait aboutir à consacrer la notion d'une avitaminose nicotinique indépendante de la pellagre. Bien que féconde, elle prête à craindre que l'on ne tombe dans l'abus d'une panacée.

On distingue néanmoins des *formes monosymptomatiques* de *carence en facteur P-P*.

Mentales, elles peuvent être légères et ne se traduire que par de la céphalée, de la *psychasthénie*, ou une tendance confusionnelle. L'hyperesthésie sensitive, la *myasthénie*, les troubles psychomoteurs appartiendraient encore à son cadre (Frostiq et Spies). La forme grave est représentée par l'*encéphalopathie nicotinique* qui peut aller jusqu'au coma et à la mort (Mathecos, Cleckley, Joliffe, etc.).

Digestives, elles peuvent affecter la bouche sous les espèces d'une *glossite fissuraire et dépapillante*, d'échéance surtout *endémique* ; ou bien encore d'une *stomatite aphtoïde*, à éléments multiples souvent géants, de fond grisâtre et de longue chronicité : leur flore est riche en fuso-spirochètes. Ces manifestations tenaces guérissent en deux jours par l'amide nicotinique (Justin-Besançon, Cachera). Les symptômes gastriques qui les escortent sont de grande banalité.

Cutanées, elles consistent en *érythèmes* ou en *pigmentations*, d'origine *actinique*, partant liées, comme l'hydroa vacciniforme, au photodynamisme des porphyrines. De cet ordre est peut-être la mélanodermie des cirrhoses bronzées.

Il existe également des *formes frustes* du nourrisson, de l'enfant, de l'adulte, de la femme gravide, et des *formes associées à d'autres avitaminoses*, comme le *scorbut*.

Enfin, sans qu'il y ait carence en facteur P-P, l'organisme malade bénéficie dans certains cas de l'administration de l'amide nicotinique. Ainsi en va-t-il dans la sprue (Jens-Bing et Bendt, Broager, Justin-Besançon), dans la maladie cœliaque de l'enfant (Marfan), dans les constipations et les diarrhées chroniques (Hernando), dans les rectites hémorragiques, dans l'ictère grave (Fiessinger, Albeaux-Fernet, Lwoff et Querido), dans les cirrhoses (Justin-Besançon).

Certaines de ces acquisitions thérapeutiques intéressent électivement les dermatologues.

La vitamine P-P contrevient aux *anémies graves* (biermérienne, cancéreuse). Elle augmente la *tolérance aux médicaments* tels que les barbiturates, l'*arsenic* (Spies et Bean), les *sulfamides* (travaux américains de Ginty, Lewis et Holtzelaw, de Franck-Doughty, etc.). Elle s'inscrit contre la porphyrinurie, due à la *maladie des rayons X et du radium* (Spies, Bean et Stone ; W. Graham).

Dans la pratique dermatologique, la vitamine P-P a permis de traiter fructueusement certains *eczémas solaires*, certains *lichens plans* (G. Tardieu et collaborateurs), une lucite à forme de *lupus érythémateux* (Civatte et collaborateurs), des *séborrhées* et des *acnés* (A. Desaux, R. Goiffon et H. Prétet), voire des *prurits vulvaires* (M. Y. Dabney), enfin les *engelures* (Jausion).

Comment l'amide nicotinique guérit-elle la pellagre.

En définitive, *les deux cadres symptomatiques de la porphyrie et de l'avitaminose nicotinique se coaptent assez bien, sans toutefois se superposer rigoureusement. Ils ont pour surface commune la pellagre.* Ils s'*articulent* dans le *domaine de la dyshépatie*, puisque de part et d'autre ils traduisent une déficience déterminée du foie.

L'esprit serait pleinement satisfait *si le facteur P-P s'avérait l'antidote des porphyrines.* Certes, des résultats heureux ont été obtenus à cet égard dans l'ordre pratique, notamment par Boulin, Justin-Besançon, Nepveux et Geffroy, qui, sous l'action du médicament, ont vu disparaître une coproporphyrinurie et régresser une uroporphyrinurie.

Mais, par ailleurs, Noël Fiessinger et ses collaborateurs ont été bien loin d'observer cette relation inverse, qui eût été si probante, *entre le taux de la nicotinamidémie et celui de la porphyrinurie.* Des sujets, dont les chiffres de facteur P-P restent normaux, peuvent accuser une porphyrinurie très élevée, quelle que soit l'affection hépatique en cause. De même, la porphyrinurie peut être considérablement accrue au cours de cirrhoses décompensées.

Nous ne saurions dire si, seule, l'amélioration du rendement hépatique sous l'influence de l'amide nicotinique est de nature à restreindre l'excrétion porphyrique. Rappelons d'ailleurs qu'elle n'est jamais nulle, puisque ces pigments sont, bien qu'en très faible quantité, un produit du métabolisme normal.

On ne pourrait que conjecturer une action directe de la vitamine P-P sur les porphyrines. Rappelons à cet égard que Zeile est arrivé à fixer le noyau pyridinique, base de l'amide nicotinique, sur la partie non saturée de la protoporphyrine. De semblables composés, des hémines libres, non combinées avec une globine, existent dans les tissus et y jouent le rôle de *ferments cellulaires*, comme la peroxydase, la catalase et le cytochrome de Keilin. Nous avons vu que les vitamines B^1 et B^2 contribuaient à la formation de la cocarboxylase et du coferment de Warburg. Il semble que dans ce dernier schéma enzymatique intervienne la cozymase d'Euler dont les phosphonucléotides constitutifs renferment chacun une molécule d'amide nicotinique.

Aucune action directement empêchante vis-à-vis de la lumière n'est exercée par le facteur P-P, dont la présence dans les plants de tabac n'entrave point l'évolution de la maladie, à virus filtrant cristallisable, qu'est la mosaïque. Chez tous les végétaux, elle paraît même accélérée par les rayons solaires (Schulz et Folson, Ducomet, Link et Gass, Dufrenoy).

Quant aux microbes, certains, comme *Proteus* X^{19} (Lwoff et Querido), *Staphylococcus aureus, Shigella paradysenteriæ*, sont activés par les produits nicotiniques. Il n'y a là aucun argument ni pour, ni contre l'intervention de germes plus ou moins spécifiques dans l'étiologie de la pellagre.

Conclusions pratiques.

Ayant abordé le sujet sous toutes ses incidences présentes, nous ne saurions dire l'avoir pleinement traité, encore moins l'avoir épuisé. Un proche avenir nous renseignera sans doute plus complètement sur la pellagre, les hydroas et d'autres photopathies, avec ou sans avitaminoses.

Nous terminerons en indiquant la posologie de la vitamine P-P, antiporphyrique et antipellagreuse. Il faut l'administrer par la bouche à doses fortes et prolongées, $0^{gr},50$ à 1 gramme par jour dans les formes graves (démence et typhus pellagreux), de $0^{gr},20$ à $0^{gr},50$ dans les petites manifestations cutanées et digestives de l'adulte, $0^{gr},05$ à $0^{gr},20$ chez l'enfant.

Les injections parentérales doivent être réservées aux adultes, et aux formes sérieuses ou graves. Les faibles posologies du type infantile seraient préventives pour tous sensibles exposés à des accidents de lumière.

MOUVEMENT THÉRAPEUTIQUE

LES TRAITEMENTS HORMONAUX DE LA MALADIE D'ADDISON

LEURS RÉSULTATS LEURS DANGERS

PAR

Jean LEREBOULLET
Ancien chef de clinique à la Faculté de médecine de Paris.

Il est aujourd'hui possible de juger avec un peu de recul l'efficacité des thérapeutiques nouvelles de la maladie d'Addison, et notamment des traitements hormonaux, soit par l'hormone naturelle, soit par l'hormone synthétique, qui tend de plus en plus à la supplanter, mais dont la réelle efficacité est contre-balancée par la possibilité d'accidents parfois graves et qu'il faut savoir éviter.

Traitement par l'hormone corticale naturelle.

La thérapeutique par l'hormone corticale naturelle, ou cortine, a déjà à son actif de nombreux succès. Dans le domaine expérimental, cette activité est prouvée par de nombreux faits aujourd'hui classiques. Dans le domaine clinique, de nombreuses observations ont été publiées dans lesquelles l'administration de cortine a eu une action indéniable, au moins sur les poussées aiguës d'insuffisance surrénale qu'on observe dans la maladie d'Addison, et a, de ce fait, permis de longues survies. Mais c'est exceptionnellement qu'il a été possible de prolonger longtemps cette thérapeutique du fait de la difficulté de la préparation de la cortine qu'on ne peut habituellement se procurer qu'en quantités limitées et

du prix de revient extrêmement élevé de ce médicament. Aussi faut-il souligner l'intérêt du travail de Rowntree (1), un des promoteurs de la méthode, qui rapporte l'observation de six malades, suivis régulièrement depuis un temps qui varie de trois à six ans. Ces malades ont été traités pendant toute cette période par un extrait aqueux cortico-surrénal préparé par Swingle et Pfiffner, depuis 1931, et qui semble à l'auteur beaucoup plus actif que les extraits commercialisés. Au traitement hormonal fut adjoint dans la majorité des cas un traitement par le sodium, dont le rôle heureux a été souligné ces dernières années. Il s'agissait dans tous ces cas de formes typiques et moyennement sévères de la maladie d'Addison.

Sur les six cas, quatre, sinon cinq, étaient d'origine tuberculeuse, et la radiographie montra dans trois cas des calcifications des glandes surrénales

Tous ces malades, quoiqu'ils aient gardé leur pigmentation, vont et viennent et sont relativement actifs ; ils ont pu continuer leur activité professionnelle. L'auteur, dont l'expérience en matière de maladie d'Addison est considérable, estime que ce sont les meilleurs cas qu'il ait observés. Alors qu'autrefois le traitement d'une maladie d'Addison était un objet constant d'anxiété et que les malades étaient presque continuellement en crise, maintenant, ils peuvent aller et venir, sont en relativement bonne santé et peuvent faire leur besogne de chaque jour.

Le traitement n'a aucune action toxique et aucune irritation locale n'a été observée. Sous son influence, les rémissions sont prolongées, les complications rares, le rétablissement rapide et la survie très augmentée ; chez les six derniers malades mis à ce traitement, l'auteur ne compte jusqu'à présent aucun mort. Il lui semble évident que le traitement par l'extrait cortico-surrénal constitue un réel progrès.

A la lecture de telles observations, on ne peut nier que le traitement par l'hormone corticale ne soit le traitement idéal de la maladie d'Addison, tant par son efficacité réelle que par son absence de toute toxicité. Mais, du fait de la destruction, quasi totale dans bien des cas, des capsules surrénales, c'est un traitement de substitution qui, pour être efficace, doit être continué presque indéfiniment ; en pratique, étant donné ce que nous avons dit plus haut sur la difficulté de se procurer le médicament et sur son prix de revient, un tel traitement, à des doses suffisantes et pendant un temps suffisamment prolongé, reste dans la majorité des cas une utopie. C'est pour ces raisons d'ordre pratique que les chercheurs se sont tournés vers les hormones synthétiques, dont le prix de revient beaucoup moindre et l'activité plus constante permettent l'emploi sur une bien plus grande échelle ; leur découverte a pu être, à juste titre, comparée à celle de l'insuline : comme elle, ces hormones sont extrêmement actives, mais, comme elle, elles doivent être employées avec la plus grande prudence.

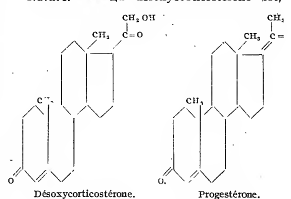
(1) L. G. Rowntree, Increasing survival time in Addison's disease, *The Journ. of the Americ. med. Assoc.*, 29 juin 1940, pp. 2526-2530.

Traitement par l'hormone synthétique.

Plusieurs hormones synthétiques ont été préparées et essayées dans la maladie d'Addison. La *corticostérone* semble jusqu'ici relativement peu active. La « *cortin fraction* » de Kendall semble extrêmement active ; mais elle n'a pas encore été cristallisée et reste assez mal connue au point de vue chimique. C'est surtout la *désoxycorticostérone* qui a été utilisée, et c'est avec cette substance qu'ont été faits la plupart des essais thérapeutiques.

Isolée et synthétisée par Reichstein, cette substance a fait l'objet d'importantes études cliniques de Thorn et de ses collaborateurs ; récemment, Ferrebee et ses collaborateurs (2), Thorn et Firor (3), McCullagh et Ryan (4) en ont précisé l'action tant du point de vue biologique que du point de vue clinique, et Gordon (5) vient de lui consacrer une importante étude critique.

Nature. — La désoxycorticostérone est,



Désoxycorticostérone. Progestérone.

(2) J. W. Ferrebee, G. Ragan, D. W. Atchley et R. F. Lœb, Desoxycorticosterone esters ; certain effects in the treatment of Addison's disease, *The Journ. of the Americ. med. Assoc.*, 4 novembre 1939, p. 1725.

(3) G. W. Thorn et W. M. Firor. Desoxycorticosterone acetate therapy in Addison's disease, *The Journ. of the Americ. med. Assoc.*, 29 juin 1940, pp. 2516-2525.

(4) E. P. McCullagh et E. J. Ryan, The use of desoxycorticosterone acetate in Addison's disease, *The Journ. of the Americ. med. Assoc.*, 29 juin 1940, pp. 2530-2537.

(5) E. S. Gordon, The use of desoxycorticosterone and its esters in the treatment of Addison's disease, *The*

comme le montre sa formule, une substance très voisine de la progestérone

Elle en partage l'action lutéinisante. Elle aurait également, pour certains auteurs, une action œstrogénique, mais cette action n'est pas démontrée ; il en est de même de l'action androgénique qui la rapprocherait plus de l'androstérone que de la testostérone.

Mode d'emploi. — Thorn et Firor utilisent par *voie intramusculaire* une solution de 5 milligrammes de substance cristallisée dans 1 centimètre cube d'huile de sésame. Ils injectent quotidiennement une dose moyenne de 6 milligrammes par jour ; mais cette dose peut être augmentée, en cas de crise, jusqu'à 10 à 25 milligrammes. McCullagh et Ryan utilisent des doses analogues

Il est utile d'ajouter à ce traitement du chlorure de sodium à la dose de 6 à 8 grammes par jour et un régime riche en sodium et pauvre en potassium. Pour Gordon, cependant, la dose de sels de sodium ne doit pas excéder 5 grammes par jour.

La conduite du traitement préconisé par Thorn et Firor est la suivante : Ils commencent habituellement par une dose de 2 à 5 milligrammes et jugent de l'effet au bout de quarante-huit à soixante-douze heures. Si la dose est suffisante, on observe, au bout de ce délai, une augmentation rapide de poids avec rétention de sodium, de chlore et d'eau, augmentation de volume du plasma (hémodilution) et amélioration frappante de l'état du malade. Si le poids n'augmente pas, c'est que le dosage est insuffisant ; si, au contraire, le poids augmente trop rapidement (plus de $0^{kg},500$ par jour), c'est que la dose est excessive et il faut craindre l'apparition d'œdèmes Il est des cas où, quoique le dosage soit faible, on voit apparaître de l'œdème. Dans ces cas, il est souvent nécessaire de diminuer le chlorure de sodium, voire de le supprimer complètement. La dose optimum est celle qui maintient le poids du corps sans augmentation excessive, sans œdème et sans hypertension.

Dans certains cas, il peut être utile de substituer à l'injection intramusculaire quotidienne de solution huileuse l'*implantation sous-cutanée de boulettes* d'acétate de désoxycorticostérone cristallisée. L'implantation de boulettes non seulement obvie à la nécessité d'injections quotidiennes, mais encore permet une utilisation plus régulière du médicament et réalise une économie de médicament de 30 à 40 p. 100

Une seule implantation de boulettes (chacune pèse environ 125 milligrammes) peut remplacer un traitement continu pendant une période de neuf à douze mois.

Le nombre de boulettes nécessaire est calculé à partir de la dose de produit en solution huileuse nécessaire pour maintenir le malade en bon état. Une boulette est nécessaire pour chaque $0^{mgr},4$ à $0^{mgr},5$ de produit injecté quotidiennement. Il faut, pour entreprendre le traitement par implantation, que cette dose quotidienne ait été déterminée par une observation de six à huit semaines. Il est utile que cette dose soit déterminée pendant une période au cours de laquelle malade prend du chlorure de sodium de façon avoir la ressource, en cas d'accident, de supprimer le chlorure de sodium.

Résultats cliniques. — Thorn et Firor ont traité par cette méthode trente malades et en ont fait traiter trente-cinq autres. Il s'agissait dans tous ces cas de maladie d'Addison classique avec pigmentation, hypotension, asthénie, perte de poids et troubles gastro-intestinaux ; plusieurs de ces malades présentèrent des crises d'insuffisance surrénale aiguë

Dans vingt et un cas sur trente, l'*amélioration a été frappante et durable*

Le travail de McCullagh et Ryan porte sur six cas seulement : tous les malades, suivis pendant six à dix mois, ont été nettement améliorés. Deux d'entre eux ont été complètement guéris et étaient entièrement libres de tout symptôme. Chez deux autres l'amélioration fut frappante avec retour de la force musculaire, disparition des nausées, des vomissements et de la diarrhée, mais persistance d'une dyspepsie gazeuse et de faiblesse musculaire. Deux malades enfin, traités de façon moins continue, furent incomplètement améliorés.

Il est à noter que le traitement semble n'avoir guère d'action sur la *pigmentation* ; Thorn note cependant dans douze observations que la pigmentation avait décru considérablement, sans cependant disparaître complètement.

Enfin, un point particulièrement intéressant est la *résistance plus grande des malades aux infections et aux interventions* dont on sait la gravité habituelle en pareil cas. Un des malades de Thorn supporta parfaitement une néphrectomie pour tuberculose rénale. Un autre résista à une série d'infections streptococciques de la gorge associées à un érythème noueux et compliquées de pneumonie. Plusieurs autres résistèrent facilement à des infections de la partie supérieure de l'appareil respiratoire. Un malade put être opéré sans complications pour une épididymite tuberculeuse

Action biologique. — Une étude biologique

Journ. of the Americ. med. Assoc., 29 juin 1940, pp. 2549-2551.

très complète des malades traités par l'hormone synthétique a permis de préciser dans une très large mesure le mécanisme de l'action hormonale. Cette étude présente un intérêt considérable, car, plus peut-être que l'étude clinique, elle montre l'action profonde de la désoxycorticostérone sur l'organisme et fait prévoir les accidents que ce traitement peut provoquer.

1° *Action sur le métabolisme du sodium, du potassium et de l'eau.* — La désoxycorticostérone présente un pouvoir considérable de rétention du sodium et de l'eau.

On note chez tous les malades une rétention du sodium, du chlore et de l'eau, une augmentation de l'excrétion du potassium par le rein et une augmentation notable du volume du plasma avec rétablissement de sa concentration en sodium et de l'équilibre $\frac{\text{sodium}}{\text{potassium}}$. Il se produit de ce fait d'importantes modifications de la concentration sanguine, sous forme d'une hémodilution qu'on peut apprécier par la lecture à l'hématocrite et les numérations de globules rouges.

Il est à noter que, si ces modifications sont parallèles à l'amélioration clinique, ce parallélisme est loin d'être constant.

C'est, en grande partie, à cette rétention hydrosaline qu'il faut attribuer les *augmentations de poids rapides* habituellement observées au cours du traitement. Chez les malades de McCullagh et Ryan, cette augmentation de poids fut nettement parallèle à l'amélioration clinique ; elle avait d'ailleurs déjà été fort importante sous l'influence du traitement par l'extrait surrénal associé au chlorure de sodium. Le gain total de poids fut ainsi, chez deux des malades les plus améliorés, de 15 et 13 kilogrammes. Chez un autre malade, l'augmentation de poids fut de $5^{kg},5$ en onze jours, sous l'influence d'une dose de 5 milligrammes par jour.

Il est à noter qu'inversement la suspension du traitement s'accompagne habituellement d'une diminution de poids

2° *Action sur la tension artérielle.* — Cette action est également extrêmement nette, surtout lorsque la dose atteint 10 milligrammes par jour. Contrairement à la dilution sanguine, elle est tardive et ne s'observe qu'au bout de quatre à douze semaines. Elle atteint habituellement des chiffres normaux, mais peut être beaucoup plus accentuée. Dans un cas de McCullagh et Ryan, la pression, passée de 10-6 à 12-8 par le traitement surrénal et la rechloruration, monta en deux mois, sous l'influence de la désoxycorticostérone, à 21-11, pour redescendre à 14-8 lorsque le traitement fut interrompu. Thorn note des chiffres de 16-10 et 17-10.

Cette hypertension n'est pas en rapport avec l'amélioration de la force musculaire et des troubles gastro-intestinaux. Elle n'est pas non plus en rapport, comme on pourrait le supposer, avec la dilution du plasma. Elle est en effet beaucoup plus tardive et n'est pas toujours parallèle à l'augmentation de poids. Dans une observation de McCullagh et Ryan, une rétention massive d'eau traduite par un volumineux œdème ne s'accompagna d'aucune hypertension.

3° *Action sur le métabolisme des hydrates de carbone.* — Il semble bien que l'action de la désoxycorticostérone sur le métabolisme des hydrates de carbone soit peu appréciable.

Expérimentalement, la discussion reste permise. Plusieurs auteurs, notamment Britton et Corey, chez l'animal surrénalectomisé, ont constaté que la désoxycorticostérone maintenait à un taux élevé le glycogène du muscle et du foie, et à la normale le taux de la glycémie ; ces auteurs notent cependant que cette action est moins intense avec l'hormone synthétique qu'avec les extraits surrénaux. Par contre, Long et ses collaborateurs, après une étude attentive de l'action diabétogénique de divers extraits corticaux chez des animaux surrénalectomisés et partiellement dépancréatés, ont constaté que la désoxycorticostérone n'avait aucune action, contrairement à la corticostérone et aux extraits totaux.

En clinique humaine, l'action sur le métabolisme des hydrates de carbone semble à peu près nulle. Ces troubles consistent, dit Thorn, en une courbe aplatie de tolérance au glucose avec une tendance notable à présenter de l'hypoglycémie trois ou quatre heures après avoir reçu du glucose par voie buccale ou sous-cutanée ; le traitement par l'hormone synthétique n'a modifié ces phénomènes que très incomplètement et au bout de six à dix-huit mois, et l'auteur se demande si ces modifications ne sont pas dues à la seule amélioration clinique. McCullagh et Ryan, Ferrebee n'ont observé aucune action.

Il semble donc que la désoxycorticostérone ne possède qu'une partie de l'activité de l'hormone corticale et n'ait pas, en particulier, le pouvoir de régulation du métabolisme des hydrates de carbone possédé par cette glande.

Accidents. — Il semble indiscutable que, contrairement à la cortine, la désoxycorticostérone administrée à doses excessives puisse être à l'origine d'accidents graves que laissent prévoir les importantes modifications humorales que nous venons de signaler.

a. *Les œdèmes* sont les plus fréquemment observés ; ils sont la conséquence directe de la rétention hydrique. Ils sont surtout importants chez les malades soumis en même temps à la rechloru-

ration. On les observe habituellement pendant les deux ou trois premières semaines du traitement, tant que la dose-optima quotidienne n'a pas encore été fixée. Ils s'accompagnent de céphalée. Parfois considérables, ces œdèmes disparaissent rapidement après réduction de la dose de chlorure de sodium ou de produits synthétiques, ou après addition au régime de sels de potassium.

b. *La défaillance cardiaque* est une complication beaucoup plus grave et est d'ailleurs l'aboutissant de la précédente. Il est des cas où l'augmentation massive du volume du plasma s'accompagne d'œdème pulmonaire et d'une défaillance cardiaque dont la conséquence est une accentuation de l'œdème. Cette défaillance cardiaque peut également être conditionnée à plus long terme par l'augmentation de la tension artérielle. Elle n'apparaît habituellement que chez des sujets présentant antérieurement une lésion myocardique ou une maladie vasculaire. Elle peut être prévenue par un traitement réglé de façon très soigneuse et par une restriction sévère de l'activité pendant la première période du traitement. Le traitement de cette complication consiste en repos absolu au lit, digitale, suppression immédiate du chlorure de sodium et, si nécessaire, réduction de la dose de désoxycorticostérone. Il s'agit d'une complication grave, mortelle dans plusieurs cas.

c. *L'hypertension artérielle* est, nous l'avons vu, une complication tardive. Elle est plus à craindre chez les sujets antérieurement hypertendus. Elle contribue à surcharger le travail du cœur et peut, de ce fait, être dangereuse. Elle cède rapidement à la suppression du chlorure de sodium, à la réduction de la dose d'hormone ou à la médication potassique.

d. *L'hypoglycémie* peut être observée, après un jeûne prolongé, chez des sujets traités par l'hormone synthétique ; elle est favorisée par les complications infectieuses. Il est utile de donner aux addisoniens un régime riche en hydrocarbonés. C'est une complication redoutable qui serait, pour Gordon, la cause de la plupart des décès. Les autres complications cèdent en effet le plus souvent à une simple modification du traitement.

e. *L'hypopotassémie* peut s'observer, surtout si de grandes quantités de solution sucrée sont administrées simultanément. Dans deux observations de Thorn, ce trouble s'accompagna de faiblesse musculaire avec paralysie transitoire des muscles extenseurs du cou, des mains et des pieds ; l'auteur rapproche ce cas des paralysies périodiques familiales. Une modification du traitement fait céder rapidement cette rare complication. Il est prudent néanmoins, pour Wilder, de ne pas réduire l'apport quotidien de potassium au-dessous de 4 grammes et de donner, pour ce faire, un régime riche en protéines.

f. *Réactions générales.* De la *fièvre*, une sensation de malaise sont signalées par Thorn, dans deux cas immédiatement après l'injection. Jones signale également cet incident. Il semble que le véhicule huileux doive être en pareil cas incriminé.

g. *Complications locales.* Dans deux cas, Thorn a observé de la rougeur locale et de la douleur spontanée et provoquée au siège de l'injection; il attribue ces accidents au véhicule, en l'espèce, l'huile de sésame.

McCullagh et Ryan ont observé dans un cas une hydarthrose du genou du côté de l'injection, mais ce malade avait précédemment présenté un traumatisme du genou du même côté.

Conclusions. — Ces études montrent que la désoxycorticostérone est une substance extrêmement active, mais de maniement fort délicat.

Trois faits, dit Gordon, semblent aujourd'hui bien établis :

1° De tous les composés isolés du cortex surrénal, la désoxycorticostérone est le plus actif pour retenir l'eau et le sodium, et pour provoquer l'excrétion du potassium ;

2° De tous les composés étudiés, c'est celui dont l'action pour maintenir à la normale le métabolisme des hydrates de carbone dans l'insuffisance surrénale est la moins démontrée ; cette action est pratiquement nulle en clinique humaine ;

3° Donné comme seul traitement de remplacement dans la maladie d'Addison, ce produit ne semble pas pouvoir se substituer complètement au cortex surrénal normal.

A cause de toutes ces raisons, il est fort probable que *la désoxycorticostérone ne représente pas la vraie hormone de la glande surrénale corticale, mais seulement un des stérols physiologiquement actifs produits par cette glande.*

La désoxycorticostérone semble avoir une action dissociée, très importante sur la balance minérale et la pression sanguine, pratiquement nulle sur le métabolisme hydrocarboné ; aussi, donnée à des doses excessives, cause-t-elle un véritable déséquilibre. Cette préparation synthétique pourrait être considérée, d'après Gordon, « comme un puissant régulateur physiologique susceptible de produire des manifestations graves d'intoxication si elle est donnée en excès, tout comme la thyrotoxicose peut être produite par l'administration excessive de glande thyroïde desséchée. »

Cependant, la multiplicité des hormones cor-

ticales surrénales n'est pas encore prouvée, et il est possible que la désoxycorticostérone soit un des plus importants, sinon le plus important produit de cette glande. Une telle hypothèse cadrerait avec la théorie de Kendall pour qui le pouvoir de régulation des hydrates de carbone par l'hormone corticale aurait, jusqu'à un certain degré, comme médiateur l'atome potassium ; sodium, potassium et métabolisme hydrocarboné seraient ainsi inséparablement liés : un perfectionnement de la technique de l'amélioration de la balance sodium-potassium par la désoxycorticostérone aurait peut-être pour conséquence une action plus efficace sur les hydrates de carbone.

Au point de vue pratique, l'emploi de la désoxycorticostérone constitue un progrès considérable dans le traitement de la maladie d'Addison. Mais les dangers réels que peut présenter ce traitement incitent à ne pas l'employer à la légère. C'est un traitement qui ne doit jamais être ambulatoire ; le malade doit être surveillé de très près et, pendant les premières semaines tout au moins, n'être traité qu'à l'hôpital ou en clinique, de façon que le médecin dispose toujours des moyens suffisants pour diagnostiquer et juguler les complications qui pourraient apparaître inopinément.

En outre, il nous semble que l'hormone synthétique, malgré tous ses avantages, ne saurait remplacer l'hormone naturelle. Cette hormone a en effet l'immense avantage d'agir de façon équilibrée sur tous les troubles cliniques et humoraux que provoque l'insuffisance surrénale. McCullagh et Ryan ont montré que, dans certains cas, on peut observer, après l'administration de doses d'hormones synthétiques excessives et, de ce fait, mal supportées, la persistance d'un certain nombre de symptômes qui cèdent à l'administration d'extrait cortical. Aussi nous rallierions-nous volontiers à l'opinion de ces auteurs qui conseillent de ne pas employer l'hormone synthétique isolément, mais d'y associer l'extrait cortical en cas de poussée aiguë ou si un symptôme reste irréductible.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Ictère post-arsénobenzolique par rétention.

La pathogénie de l'ictère post-arsénobenzolique reste toujours fort discutée. Dans un certain nombre de cas, et plusieurs auteurs considèrent même cette pathogénie comme la plus habituelle, on a pu faire la preuve d'une atteinte du parenchyme hépatique par l'étude histologique, qui a montré dans quelques cas des modifications dégénératives du lobule hépatique, ou par des épreuves biologiques.

L'emploi systématique de la détermination de la phosphatose du sérum et du test de floculation à la céphaline a montré à HANGER et à ses collaborateurs (*The Journ. of the Americ. med. Assoc.*, 27 juillet 1940) que l'ictère post-arsénobenzolique était dû, dans certains cas, à un processus obstructif des voies biliaires. Les auteurs rapportent douze observations dans lesquelles ce mécanisme a pu être mis en évidence ; dans ces cas, l'aspect d'*ictère par rétention* était tellement accentué que quatre malades furent soumis à des interventions exploratrices ; ces interventions permirent de vérifier l'intégrité des voies biliaires extra-hépatiques, mais de constater à la biopsie une stase marquée dans les fines ramifications biliaires.

Chez ces malades, l'ictère se développa pendant la première partie du traitement arzénobenzolique intraveineux, qu'il ait ou non été précédé ou accompagné par un traitement bismuthique. Dans la majorité des cas, l'ictère ne se développa qu'à la seconde ou à la troisième injection. Aucun antécédent biliaire, aucune erreur de régime n'expliquait les accidents. Dans aucun cas n'existaient d'accidents nitritoïdes ; des antécédents allergiques ne furent relevés que dans deux cas.

Les réactions avaient un caractère retardé, l'intervalle séparant l'injection de l'apparition des symptômes étant de deux à dix heures. En cas de continuation du traitement, la réaction se manifestait à l'injection suivante plus précoce et plus intense.

Le début des accidents fut le plus souvent aigu, caractéristique, avec des frissons, de la fièvre avec malaise, de la céphalée, des vertiges, bientôt suivis d'anorexie, de nausées, de vomissements. Chez d'autres malades, les frissons manquaient, et l'affection débutait comme une affection gastro-intestinale, comme une conjonctivite avec chémosis, comme une dermatite. Les auteurs ont également observé des rashes morbilliformes ou scarlatiniformes, des myalgies ou des arthralgies, de la diarrhée, des crampes abdominales, de l'œdème de la face ou des extrémités.

L'ictère n'apparut habituellement qu'un ou plusieurs jours après le début des symptômes, mais rarement au bout de plusieurs semaines. Il s'accompagnait de cholurie, de décoloration plus ou moins complète des matières, de prurit. Il s'accompagnait également, outre les troubles digestifs et notamment l'anorexie, d'une asthénie marquée et d'un amaigrissement considérable, parfois même de déshydratation attribuée aux vomissements, à la diarrhée et aux sueurs. Le foie était augmenté de volume, ainsi que la rate, chez 4 malades.

Les auteurs ont noté également, dans quelques cas, une anémie hypochrome modérée, de la polynucléose, de l'éosinophilie, de la myélocytose et de la réticulocytose.

Au bout de quelques jours, les symptômes gastro-intestinaux disparaissaient et l'affection évoluait comme un ictère indolore de durée inusitée, sans aucun signe d'accompagnement qu'un prurit intense ; l'acholie était longtemps persistante.

A ce tableau, les auteurs opposent celui réalisé chez un groupe de 8 malades atteints d'*ictère par hépatite*. Dans ces cas, l'ictère se développe à n'importe quel moment du traitement ; il n'y a pas de relation constante entre le nombre des injections arsenicales et l'apparition des symptômes. Le début est rarement aussi brutal. Le tableau clinique se rapproche beaucoup plus de celui de l'ictère catarrhal.

L'étude biologique montre également d'importantes différences entre les deux groupes. Une phosphatase du sérum dépassant 10 unités Bodansky serait habituellement l'indice d'un ictère par obstruction, tandis qu'une phosphatase plus basse que ce taux serait l'indice d'une hépatite. Or, chez les 11 malades observés, 10 sur 11 présentaient un taux de phosphatase dépassant 10 unités Bodansky ; sur 23 autres cas d'ictère arsénobenzolique, par contre, les auteurs ont trouvé dix-huit fois un taux de phosphatase de moins de 10 unités Bodansky ; les cinq exceptions correspondaient à un cancer latent de la tête du pancréas, à un état de grossesse et à des cas de cirrhose de Laennec, tous facteurs susceptibles par eux-mêmes d'augmenter le taux de la phosphatase.

Le test de la floculation à la céphaline est habituellement négatif dans les obstructions biliaires extra-hépatiques, positif dans les ictères du type catarrhal. Les auteurs ont trouvé ce test négatif dans le premier groupe chez 6 malades sur 7 ; positif dans le second groupe chez 5 malades sur 7 ; les deux exceptions de cette seconde série correspondaient à des malades chez lesquelles l'épreuve avait été pratiquée seulement au cours de la convalescence et avait, de ce fait, perdu beaucoup de sa valeur dignostique.

Le taux de cholestérol, habituellement élevé dans l'ictère par rétention, est normal ou bas dans l'ictère par hépatite. Sur 10 malades du premier groupe, 9 présentaient plus de 250 milligrammes de cholestérol par 100 centimètres cubes et, dans quelques cas, un taux beaucoup plus considérable ; dans les autres cas, le taux de cholestérol était normal ou abaissé comme dans l'ictère catarrhal.

Les épreuves fonctionnelles du foie, pratiquées dans quelques cas seulement, donnèrent des résultats comparables.

Une étude histologique put être pratiquée dans quelques observations et fut contrôlée par Klemperer. Elle permit les constatations suivantes : absence de dégénérescence parenchymateuse chez des malades atteints d'un ictère intense ; cholangiolite et périangiocholite de type non suppuratif, la présence de bouchons de bile dans de nombreux capillaires biliaires faisant supposer que les plus fines radicules biliaires étaient le siège principal de l'affection. Les auteurs attribuent l'ictère par rétention aux modifications inflammatoires au niveau des voies de passage de la bile et à la présence de thrombi biliaires dans la lumière des canalicules.

En ce qui concerne la pathogénie de ces accidents, les auteurs font jouer un rôle important à l'hypersensibilité, pour laquelle plaident les arguments suivants : apparition des accidents seulement à la deuxième ou à la troisième injection ; dose relativement faible d'arsenic ; association de rashes, d'arthralgies, d'œdèmes, d'éosinophilie ; réapparition des symptômes en cas d'injections ultérieures. Des lésions analogues des fines radicules biliaires peuvent s'observer dans d'autres intoxications : toluylène-diamine (Bodansky), dinitrophénol (Hanger), ictères catarrhaux d'origine inconnue (Eppinger).

Le traitement de tels cas nécessite l'interruption au moins temporaire de l'arsénothérapie ; la reprise du traitement a toujours, en effet, été mal tolérée. Par ailleurs, la thérapeutique doit viser plus au drainage des voies biliaires qu'à la conservation du parenchyme hépatique ; d'abondantes injections intraveineuses de sérum glucosé hypertonique, l'emploi des cholérétiques sont, à cet égard, utiles et doivent être utilisés aussi précocement que possible.

JEAN LEREBOULLET.

Une nouvelle méthode d'identification du bacille diphtérique.

On sait combien est difficile, dans bien des cas, la différenciation entre bacille diphtérique et bacilles pseudo-diphtériques.

I. PISU (*Diagnostica e tecnica di laboratorio*, septembre-octobre 1939) préconise une méthode relativement simple pour ce diagnostic. Elle est basée sur ce fait que les bacilles diphtériques et pseudo-diphtériques possèdent la propriété de décomposer la cystine avec production de H^2S. Mais, tandis que cette propriété est possédée par les bacilles diphtériques à un degré très élevé, elle ne l'est que dans une très faible mesure par les bacilles pseudo-diphtériques. Avec des doses de cystine dans le milieu de culture comprises entre 0,02 et 0,04 p. 100, on met constamment en évidence la production d'hydrogène sulfuré avec le bacille diphtérique et non avec le pseudo-diphtérique. L'auteur emploie, pour ce diagnostic, un milieu ainsi composé :

Gélose 2 p. 100 *p*H = 7,4 ..	90	centimètres cubes.
Cystine en solution à 1 p. 100 dans WaOH 1/10 *n*.......	2	—
Acide sulfurique 1/10 *n*.....	2	—
Sérum de bœuf............	10	—
Acétate de plomb neutre à 10 p. 100...............	1	—

Dans tous les cas, il a obtenu avec le bacille diphtérique, au bout de dix-huit à vingt-quatre heures, un noircissement notable du milieu, témoignant de la production de H^2S, alors que cette réaction ne se produisait pas avec les bacilles pseudo-diphtériques.

JEAN LEREBOULLET.

Étiologie et traitement des angines agranulocytaires.

Depuis que Schultz a décrit les premières angines agranulocytaires, leur fréquence s'est considérablement accrue du fait de l'emploi de plus en plus répandu de certains médicaments susceptibles d'être toxiques pour les globules blancs. P. DUSTIN (*Brux. médical*, XX[e] année, n° 16, 18 février 1940, p. 508) énumère les causes actuellement les plus fréquentes d'atteinte toxique de la moelle osseuse. En dehors des rayons X ou γ, ce sont le benzène, le pyramidon et les sulfamides qui sont le plus souvent en cause. Dans tous les cas, le facteur « terrain » joue un rôle très important. Les altérations sanguines ne sont pas toutes du même type : dans l'agranulocytose du benzène, il existe une hypoplasie médullaire marquée ; dans celle du pyramidon, la moelle reste riche en cellules blanches, mais celles-ci subissent un arrêt de maturation. Dans l'intoxication par ce dernier, il semble qu'un syndrome sanguin grave ne fasse son apparition qu'après ingestion du médicament pendant une période assez longue (plusieurs semaines) ayant permis la sensibilisation du malade. De même que l'intoxication par le benzène présente des signes d'accompagnement, tels que le purpura et l'anémie, de même le pyramidon provoque, en dehors de l'agranulocytose, d'autres manifestations de caractère allergique, telles que : urticaire, œdème de Quincke, asthme, etc. C'est le choc allergique qui, dans ce cas, empêche la maturation de myélocytes dans la moelle.

Parmi les accidents sanguins que peut déterminer la sulfanilamide, le plus dramatique est la crise hémolytique qui survient en général après quelques jours de traitement. En réalité, la fréquence des agranulocytoses provoquées par les sulfamides est très faible ; l'enquête, faite dans quelques cas, a montré que, souvent, ces malades absorbaient d'autres médicaments toxiques en même temps ; la sensibilisation n'existe pas comme pour le pyramidon. Aussi peut-on se demander si les leucopénies décrites n'avaient pas surtout une origine infectieuse.

La pathogénie des agranulocytoses observées au cours de l'aurothérapie n'est pas élucidée : toxicité pour la moelle osseuse, phénomènes allergiques restent des hypothèses soutenables.

Quantité d'autres produits ont été incriminés : rappelons les composés arsenicaux organiques (agranulocytose toxique), le dinitrophénol (pas d'altération, semble-t-il, de la moelle osseuse), quinine, bismuth, etc.

La valeur des différents traitements proposés dans les leucopénies malignes est difficile à apprécier, du fait du petit nombre global de chacun des groupes de cas étudiés. Les *pentosenucléotides* constituent encore à l'heure actuelle le traitement classique. Pour apprécier l'efficacité du traitement, il ne faut avoir en vue que des agranulocytoses vraies et pures de toute association (anémie, purpura, etc.), et il faut que les améliorations de la formnle sanguine soient toutes du même ordre, quel que soit le nombre de jours écoulés depuis le début de l'affection. En moyenne, il faut attendre quatre jours, pour que l'effet thérapeutique se fasse sentir. On administrera 40 à 50 centimètres cubes de la solution commerciale de pentosenucléotides par jour, largement étendue de sérum, si on utilise la voie intraveineuse. Quand la leucocytose s'élève, on continue en diminuant la dose.

Parmi les autres traitements préconisés, les extraits hépatiques, les rayons X, à doses excitantes, et même les transfusions se sont montrés peu efficaces. La « crème leucocytaire », préparée par centrifugation de 100 à 150 centimètres cubes de sang humain normal, la moelle osseuse jaune d'animaux (extraits insaponifiables) ont donné des résultats encourageants.

M. POUMAILLOUX.

Diabète rénal.

J. P. GARRAHAN (Diabete Renal, *La Semana Medica* XLVI[e] année, n° 52, p. 1494, 28 décembre 1939) rapporte deux observations. La première est extrêmement intéressante, car l'enfant qu'elle concerne a été suivi pendant sept ans. Son diabète rénal a été constaté à l'âge de huit mois. Son apparition a coïncidé avec une pyurie ; mais la glycosurie a persisté, malgré la guérison de la pyélonéphrite. L'enfant semble avoir présenté un léger retard de croissance. Sa glycémie a été constamment basse (entre 0,68 et 0,85) ; sa glycosurie a varié entre 4 et 8 grammes.

La deuxième concerne un enfant de neuf ans : glycosurie, 12 grammes ; glycémie, 0,98.

A propos de ces deux observations, l'auteur fait une revue d'ensemble de la question. Il insiste sur le rôle fréquent de l'hérédité et adopte comme critères de la glycosurie rénale les symptômes suivants : normoglycémie, absence de signes cliniques de diabète, absence d'action de la restriction glucidique et observation prolongée démontrant l'innocuité du trouble. A défaut de l'observation prolongée, on peut chercher à constater : la réponse normale de l'hyperglycémie provoquée, l'abaissement du seuil rénal, l'utilisation normale des glucides constatée par le quotient respiratoire, l'inefficacité de l'insuline.

M. DÉROT.

Urémie convulsive.

ARNALDO DI LASCIO (Uremia convulsivante, *Neurobiologia*, t. I, n° 2, septembre 1938, p. 199) rapporte un cas de néphrite aiguë cryptogénétique survenue chez un sujet de vingt-deux ans et accompagnée de phénomènes convulsifs. La tension artérielle était de 16-12. Le taux de l'urée sanguine, de 0gr,78. Il existait un léger œdème conjonctival. L'auteur discute à propos de ce cas l'origine des convulsions urémiques. Sont-elles, comme le pense Volhard, une manifestation angiospastique de pseudo-urémie ? Sont-elles une manifestation toxique d'hyperexcitabilité nerveuse due à la rétention azotée et peut-être plus spécialement à la rétention créatininique et à l'hypocalcémie (Annes Dias) ?

La question est controversée. Mais un point paraît à l'auteur avoir été trop fréquemment laissé dans l'ombre : c'est le rôle primordial du terrain. L'urémie convulsive se verrait surtout chez des sujets jeunes, jouissant d'une constitution spéciale.

M. DÉROT.

Le Gérant : Dr ANDRÉ ROUX-DESSARPS. 5193-39. — Imprimé en France, à l'Imprimerie CRÉTÉ, CORBEIL.

CE QU'EST L'ÉLECTRO-CARDIOGRAMME

PAR

J. LENÈGRE

Agrégé, médecin des hôpitaux.

L'électrocardiographie n'est pas un domaine mystérieux de la spécialité cardiologique. Elle est entrée dans la clinique courante grâce aux appareils portatifs qui permettent aisément d'enregistrer un tracé au lit même du malade. Tout médecin peut, s'il le désire, comprendre les principes théoriques fondamentaux sur lesquels s'appuie l'électrocardiographie et apprendre, sinon à interpréter l'électrocardiogramme (ECG), du moins à connaître les cas où il doit demander un ECG, et les renseignements qu'il est en droit d'en attendre.

L'auscultation nous a surtout révélé les souffles et la pathologie valvulaire, donc endocardique. La radiologie nous a montré les épanchements péricardiques, les augmentations de volume ou les déformations du cœur, les anomalies de l'aorte, étendant d'une façon peut-être excessive la pathologie aortique. L'électrocardiographie, en extériorisant le développement jusque-là inconnu de la contraction cardiaque, a précisé la nature des arythmies et détecté des lésions myocardiques diffuses ou localisées qui échappaient autrefois à notre perception ; de la lésion du myocarde, elle permet souvent d'en inférer à la lésion des coronaires, à l'insuffisance coronarienne, qu'elle réhabilite. Ainsi un examen cardiologique comporte-t-il nécessairement trois étapes : clinique, radiologique et électrocardiographique. Ces trois méthodes d'investigation donnent des résultats différents qui se complètent heureusement : ni l'ECG, ni aucun autre élément isolé de l'examen médical n'est en mesure, à lui seul, de juger de l'état du cœur.

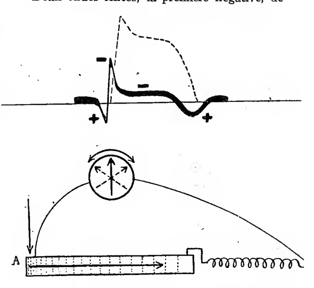
Les bases théoriques de l'électrocardiographie.

La compréhension de l'électrocardiographie nécessite le rappel préalable de quelques notions élémentaires de physiologie.

A. **Le muscle strié normal.** — Il se compose essentiellement de fibres musculaires plus ou moins parallèles qui entrent en étroite connexion avec les arborisations intra-musculaires terminales du nerf moteur, dites plaques motrices. Le muscle se contracte sous l'influence de l'excitation nerveuse, et cette contraction musculaire, comme l'a bien montré Craib, développe une série de potentiels électriques qu'un appareil enregistreur traduit graphiquement comme suit (fig. 1) :

Deux ondes rapides, l'une positive, peu ample, brève, l'autre négative, plus ample et un peu plus prolongée ;

Deux ondes lentes, la première négative, de



En haut : enregistrement du courant d'action produit par la contraction d'un lambeau musculaire (en pointillé, l'effet mécanique).
En bas : schéma du lambeau musculaire parcouru dans le sens de la flèche horizontale par une contraction progressive née en A (point d'excitation). Le courant électrique est dérivé par une électrode directe et une électrode éloignée (fig. 1).

très faible amplitude, prolongée, l'autre positive, un peu plus ample et nettement moins longue.

Quand on enregistre simultanément l'effet électrique et l'effet mécanique, on constate que le premier (qui débute en même temps que l'activité physico-chimique préliminaire qui cause le raccourcissement) précède le second ; mais plus la méthode employée pour enregistrer la contraction (c'est-à-dire le raccourcissement, l'effet mécanique) est sensible et exacte, et plus est court l'intervalle qui sépare les deux effets.

B. **Le muscle cardiaque.** — C'est un muscle creux qui ne diffère pas fondamentalement du muscle strié ordinaire. Il est formé d'une double musculature :

a. **La musculature « indifférenciée »** est — quantitativement parlant — de beaucoup la plus importante. Composée de nombreuses fibres anastomosées et orientées dans des sens très différents, elle représente la musculature de travail chargée d'assurer la contraction et l'évacuation

des cavités. Ce muscle indifférencié est lui-même composé de deux parties inégales, totalement séparées l'une de l'autre par un anneau fibreux continu : le muscle auriculaire mince et faible, et le muscle ventriculaire épais et puissant.

b. **La musculature « différenciée » ou « spécifique »** est réduite à quelques groupes de fibres musculaires que caractérisent des propriétés histologiques et physiologiques particulières. Elle provoque rythmiquement l'excitation et la transmet dans des conditions appropriées au muscle de travail. Elle confère ainsi au cœur ses fonctions si spéciales d'auto-excitabilité, d'automaticité rythmique et de conductibilité. Elle n'est

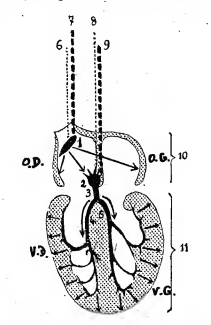


Schéma du cœur : Myocarde non différencié et myocarde différencié (fig. 2).

1. Nœud sinusal de Keith et Flack (dans l'oreillette droite, sous le péricarde, à l'abouchement de la veine cave supérieure).

2. Nœud auriculo-ventriculaire d'Aschoff-Tawara (dans l'oreillette droite, sous l'endocarde de la cloison interauriculaire, en avant de l'abouchement du sinus coronaire).

3. Tronc commun du faisceau de His et sa bifurcation.

4 et 5. Branche droite et branche gauche du faisceau de His.

6 et 7. Nerfs pneumogastrique et sympathique droits.

8 et 9. Nerfs pneumogastrique et sympathique gauches.

10. Muscle auriculaire.

11. Muscle ventriculaire sous l'endocarde duquel s'épanouissent les ramifications et arborisations terminales (fibres de Purkinje) des deux branches du faisceau de His. A partir de l'endocarde, l'excitation gagne l'épicarde en traversant de dedans en dehors le muscle non différencié.

cependant pas sans rapport avec le système nerveux végétatif, grâce à des fibres émanées du vague et du sympathique. Elle comprend (fig. 2) le nœud sinusal, le nœud auriculo-ventriculaire, le tronc commun du faisceau de His et sa bifurcation, les branches droite et gauche du faisceau, les fibres de Purkinje.

1. Le *nœud sinusal* (Keith et Flack) est situé sous le péricarde de l'oreillette droite, au voisinage immédiat de l'abouchement de la veine cave supérieure. Il est totalement isolé du reste du système spécifique.

2. Le *nœud auriculo-ventriculaire* (Aschoff et Tawara) est situé à la partie inférieure de la cloison interauriculaire, juste en avant de l'orifice du sinus veineux coronaire, sous une mince épaisseur du myocarde de l'oreillette droite.

3. Le *faisceau de His* comprend d'abord un tronc commun qui prolonge directement, sans solution de continuité, le nœud auriculo-ventriculaire, et qui s'engage dans la cloison fibreuse : c'est le seul faisceau musculaire qui traverse en pont l'anneau fibreux interauriculo-ventriculaire. Après un court trajet, en plein septum fibreux, il se divise (bifurcation) en deux branches, droite et gauche, qui cheminent verticalement de haut en bas de part et d'autre de la cloison musculaire interventriculaire, sous l'endocarde septal du ventricule correspondant. La branche droite est longue, ramassée sur elle-même ; la branche gauche, par contre, s'épanouit rapidement en éventail. L'une et l'autre contournent la pointe du ventricule correspondant.

Tout ce système différencié (nœud sinusal, nœud auriculo-ventriculaire, faisceau de His et ses branches) a une irrigation particulière et complexe, indépendante de l'irrigation des fibres myocardiques indifférenciées contiguës.

4. Les *fibres de Purkinje* représentent les arborisations terminales. Elles sont strictement sous-endocardiques et entrent en relation directe avec les fibres musculaires non différenciées.

Le stimulus (excitation automatique et rythmique) naît dans le nœud sinusal qui est ainsi le régulateur de l'activité du muscle cardiaque normal. Son origine, ainsi que les contractions musculaires des fibres du nœud sinusal n'ont pas de traduction électrique apparente.

Après un léger retard, ce stimulus émané du sinus gagne par-dessus l'intervalle sinus-oreillette la musculature de travail du cœur. Il diffuse d'abord à la vitesse d'un mètre par seconde et par des voies non différenciées dans les deux oreillettes qui se contractent (premier accident électrique de l'ECG : l'onde auriculaire P). L'excitation est alors reprise par le nœud auriculo-ventriculaire au niveau duquel se produit un nouveau retard (que nous verrons correspondre à un segment particulier de l'ECG). A partir de ce nœud, qui la renforce probablement et semble se comporter comme un condensateur, l'exci-

tation parcourt à grande vitesse (4 à 5 mètres par seconde) les voies différenciées jusque dans leurs terminaisons les plus fines. Des contractions de conduction parcourent ainsi le septum, inversent leur direction à la pointe et reviennent sous l'endocarde ventriculaire vers la base du cœur. D'une part, elles s'étendent très rapidement sur toute la surface endocardique des ventricules qui est excitée de façon presque simultanée en tous points; d'autre part, elles s'engagent directement de dedans en dehors à travers les parois ventriculaires, mais traversant alors des fibres musculaires non différenciées elles cheminent à vitesse très réduite ($0^m,3$ à $0^m,4$ par seconde). Ainsi une hypertrophie de la paroi d'un ventricule peut sensiblement retarder la marche de la contraction. De toute manière, le cheminement de l'excitation dans les voies auriculo-ventriculaires différenciées semble contemporain des ondes ventriculaires rapides de l'ECG, alors que la contraction de la musculature non différenciée correspond chronologiquement au segment intermédiaire RT (ou ST) et à l'onde ventriculaire lente T (fig. 9).

Lorsqu'on prélève sur le myocarde une bande musculaire rectangulaire très allongée, jouissant en tous ses points de propriétés identiques, et que par une excitation appropriée on en provoque la contraction, on obtient un courant électrique dont l'enregistrement graphique donne une courbe tout à fait comparable à celle du muscle strié normal (fig. 1). Nous l'appellerons électrocardiomyogramme.

C. **Les phénomènes électriques intracardiaques.** — Les phénomènes électriques développés dans le cœur en place à l'occasion de sa contraction ont pu être détectés et reproduits graphiquement, d'abord au moyen de l'appareil d'Einthoven (galvanomètre à corde), puis par des appareils amplificateurs qui utilisent comme la T. S. F. des lampes à grille, et même par des oscillographes cathodiques.

Pour recueillir l'ECG humain, on utilise comme dérivations habituelles les deux avant-bras et la jambe gauche en connectant (fig. 3) :

Le bras droit au bras gauche ; c'est la dérivation I (D I);

Le bras droit à la jambe gauche (D II) ;

Le bras gauche à la jambe gauche (D III).

a. **Le triangle équilatéral.** — L'aspect de l'ECG change suivant la dérivation considérée : une onde dirigée vers le haut dans une dérivation peut se trouver aplatie ou inversée dans une autre. *Pourquoi donc le même potentiel électrique développé dans le cœur peut-il être inscrit différemment dans les trois dérivations ?* C'est à Einthoven que revient le mérite d'avoir expliqué ce fait et d'avoir donné de l'électrocardiographie une théorie qui est toujours debout.

Einthoven a montré en effet que *les trois points de dérivation, situés aux extrémités du corps, définissent un triangle dont ils occupent les angles et que l'on peut regarder comme équilatéral, le cœur étant au centre du triangle* (fig. 3). Une flèche qui traverse le cœur représente un potentiel électrique en grandeur et en direction (une telle force qui possède les deux propriétés grandeur et direction est appelée vecteur). Quand un tel potentiel est inscrit par le moyen des trois dérivations, chaque dérivation recueille une quantité proportionnelle à la projection du vecteur, c'est-à-dire de la flèche, sur les trois côtés du triangle (fig. 5 à 8). On voit ainsi que chaque projection diffère habituellement de sa congénère, sauf dans le cas où le vecteur est perpendiculaire à un côté du triangle : la projection sur ce côté est alors nulle, et sur les deux autres côtés égale.

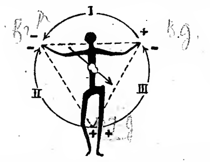


Schéma des dérivations usuelles de l'ECG humain.
Les flèches indiquent le sens du courant dans les fils des dérivations (I, II, III). La flèche centrale figure en grandeur et en direction le potentiel électrique produit par le cœur : c'est un vecteur électrique (fig. 3).

Pour mieux objectiver cette projection du vecteur électrique sur les trois côtés du triangle, faisons appel à l'image de Pardee : supposons que nous regardons un train en marche de trois points différents disposés en triangle. Si nous nous plaçons loin devant, ou loin derrière le train, et si nous le regardons d'enfilade, il semble n'avoir aucune longueur, ni aucune direction, ni vers la droite, ni vers la gauche. Si au lieu d'être en enfilade, devant ou derrière, nous sommes nettement décalés sur le côté, le train se présente à nous en mouvement, soit vers la droite, soit vers la gauche ; sa longueur croît pour nous à mesure qu'il s'approche dans notre direction. Mais c'est seulement lorsqu'il suit une direction perpendiculaire à notre ligne de vision que nous pouvons le mieux apprécier sa direction et surtout sa longueur réelle ; c'est la condition qui correspond au moment où le vecteur électrique est parallèle à la ligne de dérivation, c'est-à-dire à l'un des côtés du triangle d'Einthoven.

b. **L'équation d'Einthoven.** — Einthoven a non seulement expliqué pourquoi l'amplitude des

déflexions électriques variait selon la dérivation considérée, mais encore et surtout il a démontré que si les déflexions ont été enregistrées simultanément dans les trois dérivations, chaque point isochrone sur les trois courbes obtenues répond à l'égalité suivante :

Amplitude en D I + amplitude en D III = amplitude en D II.

Autrement dit : D II = D I + D III.

Cette relation algébrique tient compte du sens des déflexions : est dite positive (et s'additionne) une déflexion dirigée vers le haut ; est dite négative (et se retranche) une déflexion dirigée vers le bas. L' « équation » d'Einthoven se comprend parfaitement si on l'objective par des schémas géométriques (fig. 5 à 8). Elle a une importance considérable et constitue encore actuellement la base de la théorie de l'électrocardiographie.

c. **L'axe électrique du cœur.** — On peut assimiler le cœur en activité à une source de courants électriques, et le corps humain à un champ électrique. Ce champ électrique, schématisé par la figure 4, est défini par deux pôles + et — et par une ligne polaire ou *axe électrique*. Il ne règne pas dans tous les points de ce champ la même valeur de potentiel, mais les lignes équipotentielles divisent le champ électrique de la manière indiquée sur le schéma de la figure 4.

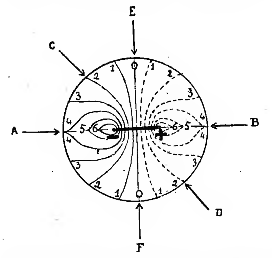


Schéma d'un champ électrique avec ses deux pôles + et —, sa ligne polaire ou axe électrique AB, son équateur électrique EF et ses lignes équi-potentielles marquées de 0 à 6 (fig. 4).

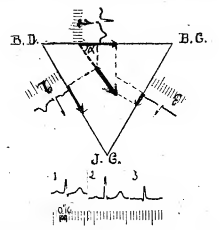
Si l'on établit des dérivations en des extrémités différentes du champ électrique (sur le bord du cercle), on obtient des différences de potentiel qui varient suivant les points dérivés, mais qui sont toujours plus petites que les dérivations qui seraient obtenues directement à partir des deux pôles. Il en est bien ainsi pour les dérivations usuelles (qui sont des dérivations éloignées, donc indirectes) chez l'homme : *les différences de potentiel dérivables de la surface du corps ne sont qu'une fraction — et même une fraction indéterminée — des différences de potentiel qui existent réellement dans le cœur lui-même.* Une expérience de Fahr et Weber (1915) donne une idée approximative de la grandeur des potentiels qui se développent dans le cœur comparés à ceux recueillis par les trois dérivations : la meilleure dérivation recueillerait 2 à 2,5 p. 100 des potentiels intracardiaques.

D'après la figure 4, il est évident que l'on n'obtient aucune différence de potentiel quand on dérive les deux extrémités d'une perpendiculaire élevée au milieu de l'axe électrique : c'est l'équateur électrique sur lequel règne le potentiel 0 (dérivation EF). Toutes les autres dérivations donnent une différence de potentiel : prenons à titre d'exemple la dérivation CD ; nous obtenons une différence de potentiel de + 2 à — 2, égale à 4. Cette différence de potentiel sera d'autant plus grande que l'angle entre les deux points de dérivation et l'axe électrique sera plus petit ; elle atteindra le maximum quand la ligne de dérivation et l'axe électrique concorderont, l'angle étant alors égal à 0 : c'est le cas de la dérivation AB pour laquelle la différence de potentiel s'élève à 8 (de + 4 à — 4). De là un principe important : *la grandeur des différences de potentiel dérivables des surfaces du corps dépend, entre autres facteurs, de l'angle que fait avec l'axe électrique la ligne qui unit les deux points dérivés* ; plus cet angle est petit, et plus sont grandes les différences de potentiel dérivables.

En pratique, le potentiel développé dans le cœur à un moment donné, figuré en grandeur et en direction par la flèche qui coïncide avec l'axe électrique du cœur au centre du triangle, prend dans les trois dérivations des valeurs proportionnelles aux projections de la flèche sur les trois côtés du triangle (cette notion est matérialisée par les fig. 5 à 8).

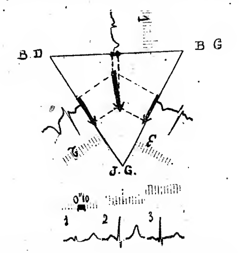
On conçoit donc que si l'axe électrique du cœur varie d'un sujet à un autre, les silhouettes de l'ECG vont également varier dans les trois dérivations, toutes choses restant égales en ce qui concerne l'ordre de grandeur des potentiels électriques développés par le cœur. Or l'axe électrique, assez voisin de l'axe anatomique, bien qu'il ne lui soit pas strictement superposable, varie effectivement d'un sujet à l'autre pour des raisons qui sont — ou non — pathologiques.

1. L'axe électrique dit normal est dirigé obliquement de haut en bas et de droite à gauche (fig. 5). Il fait avec l'horizontale, représentée par la ligne de dérivation I, un angle déterminé dit angle α. L'ECG recueilli dans de semblables conditions (projection de la flèche centrale sur les trois côtés du triangle) comporte une onde



Axe électrique normal : D II > D I > D III (fig. 5).

initiale rapide positive dans les trois dérivations ; cette onde initiale a une amplitude maxima en dérivation II, un peu plus réduite en dérivation I, et encore plus réduite en dérivation III où elle est même parfois vibrée. On peut représenter cet

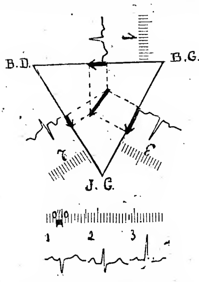


Axe électrique vertical : D II > D III > D I ; ou D II = D III, et D I : voisin de zéro (fig. 6).

axe électrique normal comme suit : D II > D I > D III. L'onde rapide en dérivation III est d'ailleurs assez variable dans sa forme et dans son amplitude suivant les phases d'une respiration profonde, donc suivant la situation du diaphragme. Il en va de même de l'onde auriculaire P et de l'onde ventriculaire lente T qui peuvent s'aplatir ou s'inverser en dérivation III sans que l'on puisse pour cela conclure à un fait pathologique.

2. Lorsque le cœur est vertical (situation particulière de certains cœurs dits « cœurs en goutte ») l'axe électrique est presque perpendiculaire à la dérivation I, l'onde rapide en dérivation I est très petite, elle est beaucoup plus ample en dérivations II et III. On peut écrire D II > D III > D I, encore que D II et D III soient presque égaux (fig. 6)

3. Lorsque l'axe électrique tourne encore un peu plus vers la droite (c'est le cas par exemple des cardiopathies mitrales et congénitales mal tolérées, de la dextrocardie...), l'onde initiale rapide est dirigée vers le bas en dérivation I, vers le haut en dérivation III, alors qu'elle est



Axe électrique dévié à droite (fig. 7).

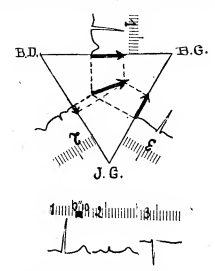
de faible amplitude ou diphasique en dérivation II (fig. 7).

4. Lorsque l'axe électrique tourne vers la gauche au point de se rapprocher de l'horizontale et de faire avec la ligne de dérivation I un angle très petit (c'est le cas des cœurs « couchés » des brévilignes et des obèses, des « cœurs gauches » des aortiques, des hypertendus ou des artérioscléreux), l'amplitude de l'onde initiale est maxima en dérivation I, minima en dérivation II, assez considérable, mais dirigée vers le bas en dérivation III : D I > D III > D II (fig. 8). Si l'axe tournait encore davantage et dépassait l'horizontale, D I se réduirait au profit de D III : D III > D I > D II.

On peut donc admettre en conclusion que *la*

direction et l'amplitude proportionnelle des accidents électriques dans les trois dérivations dépendent de la position et de l'orientation du cœur dans le thorax.

La forme de l'ECG change, non seulement lorsque varie l'axe électrique du cœur, mais encore lorsqu'on déplace les points de dérivation, ce qui modifie les trois côtés du triangle. On peut



Axe électrique dévié à gauche (fig. 8).

ainsi changer de grandeur et parfois même de sens la projection du vecteur électrique sur chacun de ces trois côtés. Les dérivations éloignées, dont la disposition par rapport au cœur est à peu près immuable, évitent cette cause d'erreurs. Il n'en est pas de même des dérivations directes qui, par contre, recueillent une fraction beaucoup plus considérable des potentiels réellement développés dans le cœur.

Ces dérivation directes s'emploient dans les recherches expérimentales sur l'animal : les électrodes sont, soit l'une des deux, soit toutes les deux, mises au contact direct du myocarde ; elles recueillent essentiellement des courants « intrinsèques », c'est-à-dire les potentiels locaux développés par le segment myocardique qui est à leur contact. On obtient à peu près les mêmes résultats chez l'homme en plaçant les électrodes sur la paroi thoracique précordiale (quand on veut explorer la pointe du ventricule gauche et la face antérieure du ventricule droit ou de l'oreillette droite), ou dans l'œsophage (quand on veut explorer la paroi postéro-supérieure du ventricule gauche, et la paroi postérieure de l'oreillette gauche). Ces dérivations précordiales et œsophagiennes, dites semi-directes, peuvent être regardées comme l'équivalent des dérivations directes des faces antérieure ou postérieure du cœur.

Les dérivations éloignées, les plus usuelles, consistent en somme à placer les électrodes le plus loin possible du cœur, à la périphérie du champ électrique : ce sont des dérivations indirectes qui explorent, non plus les seuls potentiels locaux développés par un territoire localisé et défini du muscle cardiaque, mais la résultante de l'ensemble des potentiels produits par le myocarde tout entier. Elles ont des inconvénients ; elles ne recueillent qu'une très petite fraction du potentiel réellement développé dans le myocarde lui-même parce que le corps absorbe la plus grosse part des charges électriques libres et parce que la peau interpose une résistance considérable. En outre, elles n'explorent que deux dimensions, puisqu'elles doivent être considérées comme situées dans un même plan frontal. Elles ont par contre des avantages nombreux : faciles à appliquer, donnant une idée de l'ensemble des potentiels électriques produits par le cœur, standardisées, ce qui écarte toute cause d'erreur liée à un mauvais choix dans la mise en place des électrodes, elles fournissent des tracés absolument comparables d'un malade à l'autre.

D'ailleurs, rien n'empêche d'enregistrer, après les dérivations usuelles, des dérivations semi-directes : la dérivation dite D IV passe de plus en plus dans la pratique ; elle consiste à recueillir les différences de potentiel qui existent entre une électrode exploratrice précordiale et une électrode périphérique indifférente (jambe gauche par exemple). Ainsi explore-t-on la région de la pointe du ventricule gauche, si électivement intéressée par les processus pathologiques coronariens. De plus, on enregistre des vecteurs de potentiel orientés dans une dimension qui échappe aux dérivations classiques (situées dans un même plan frontal). La dérivation œsophagienne explore presque directement, non seulement la base du ventricule gauche dans sa région postérieure, mais surtout l'oreillette gauche et permet d'obtenir des auriculogrammes détaillés dont la morphologie ressemble étroitement à celle d'un complexe ventriculaire.

L'électrocardiologie est donc en pleine évolution. Elle est loin d'avoir donné tout ce que l'on est en droit d'attendre d'elle. Les perfectionnements des appareils et des techniques nous autorisent à espérer de nouveaux progrès et une précision de plus en plus grande en ce qui concerne les renseignements fournis par l'électrocardiographie.

Analyse de l'électrocardiogramme.

L'ECG est un tracé enregistré le plus souvent par la méthode photographique, plus rarement par inscription directe à l'encre. Il est la représentation graphique des courants électriques très faibles qui sont la conséquence de l'activité du cœur. C'est une courbe qui représente un potentiel électrique, lequel varie d'une façon continue en grandeur et en direction ; c'est donc un tracé de potentiels différents et successifs, chacun différant très peu du précédent, comme sur le film cinématographique chaque vue diffère très peu de ses voisines immédiates. Il est ainsi la traduction d'une suite de vecteurs, chacun d'eux occupant dans le temps un intervalle infiniment petit. Par une analyse mathématique très simple, nous pouvons déterminer ces vecteurs en partant des tracés dont on étudie chaque point isochrone dans les trois dérivations.

L'ECG humain normal, considéré par exemple dans la dérivation II, peut être décomposé de la façon suivante : onde auriculaire, espace auriculo-ventriculaire, complexe ventriculaire (fig. 9)

1. **L'onde auriculaire P** est une onde relativement lente, de faible amplitude, qui correspond à la contraction des oreillettes. Sa durée totale est de 0″,06 à 0″,09.

2. **L'espace auriculo-ventriculaire PQ** ou **PR** est compté du début de P au début des ondes ventriculaires rapides (Q ou R). Il comprend donc l'onde P et le segment iso-électrique qui lui fait suite. Il est considéré comme représentant le temps de conduction auriculo-ventriculaire et dure normalement 0″,15 à 0″,18.

3. **Le complexe ventriculaire** comprend lui-même trois parties : les ondes rapides, le segment intermédiaire, l'onde lente.

a. *Les ondes rapides* consistent en une onde principale (dite onde R et habituellement dirigée vers le haut en dérivation II) qu'encadrent parfois une ou deux ondes accessoires (dites ondes Q et S et dirigées dans le sens opposé à celui de l'onde principale). On a donc successivement trois ondes rapides QRS, parfois deux, QR ou RS ; souvent s'observe seulement l'onde principale R. La durée totale de QRS ne doit pas excéder 0″,10 et si l'onde rapide est unique, sa durée est normalement de 0″,06. L'amplitude de l'onde principale est égale ou un peu supérieure à 0m,01, ce qui correspond à une différence de potentiel égale ou un peu supérieure à 0,001 volt (1 centimètre de la graduation des abscisses = 1 millivolt de différence de potentiel).

b. *Le segment intermédiaire RT ou ST* débute avec la fin des ondes rapides et se termine au début de l'onde lente T. Il est horizontal et doit coïncider avec la ligne iso-électrique. Sa durée, difficile à évaluer parce que l'onde lente T ne débute pas franchement, varie entre 0″,05 et 0″,10.

c. *L'onde lente T*, normalement dirigée vers le haut, débute de façon progressive et se termine de même. Son sommet est arrondi ; son amplitude est égale à 1/3 ou 1/4 environ de celle de l'onde rapide principale. Sa durée, souvent imprécise, est de 0″,15 à 0″,20. L'onde lente T est parfois, mais c'est rare, suivie d'une très petite onde U.

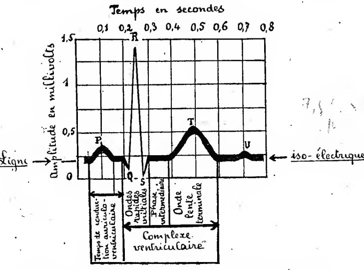
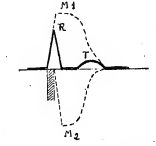


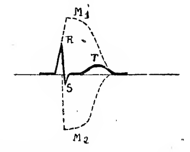
Schéma de l'ECG humain normal enregistré en dérivation II (fig. 9).

Le complexe ventriculaire, ou ventriculogramme, s'étale donc pendant un laps de temps variable (0",25 à 0",40), d'autant plus bref que le rythme cardiaque est plus rapide, d'autant plus long que le rythme cardiaque est plus lent : c'est l'espace QT ou RT.

La ligne iso-électrique horizontale avec laquelle doivent coïncider le segment PQ ou PR, le segment intermédiaire ST ou RT et l'intervalle TP (compris entre la fin du complexe ventriculaire précédent et le début de l'onde auriculaire suivante) représente la ligne de repos de l'instrument enregistreur, soit qu'il ne se produise aucun courant, soit que deux courants de même force et de sens contraire s'annulent.

Lorsque l'on considère cet ECG humain normal (fig. 9) et qu'on le compare à l'électrocardiomyogramme enregistré expérimentalement sur un lambeau de myocarde animal isolé (fig. 1), on constate qu'il existe entre les deux courbes électriques une remarquable parenté : ondes rapides, segment intermédiaire, onde lente se retrouvent sur les deux tracés. Il y a cependant des différences dont la plus importante consiste en ceci que l'onde lente terminale est dirigée dans le sens contraire à celui de l'onde rapide principale sur l'électrocardiomyogramme, et dans le même sens que cette onde rapide principale sur l'ECG humain normal. Cette différence dans l'orientation de l'onde lente T a été l'objet d'explications nombreuses dont la diversité prouve la fragilité : les uns font intervenir l'hypothétique notion du bigramme qui a pour elle de donner une explication simple et apparemment plausible de la forme de la plupart des ventriculogrammes normaux et pathologiques; on en trouvera l'exposé dans une monographie récente de E. Koch [l'ECG normal serait la résultante de deux monogrammes de sens contraire, de même forme, mais décalés dans le temps, (fig. 10)]; Pardee incrimine soit le changement de position du cœur pendant la systole (c'est-à-dire dans l'intervalle de temps qui sépare l'enregistrement de QRS et celui de T), soit des variations locales dans la température du myocarde, plus chaud au voisinage du foie, plus froid au contact des poumons. En réalité, nous ne savons pas pourquoi l'onde terminale T est, sur l'ECG normal, dirigée dans le même sens que l'onde initiale rapide principale.





La théorie du bigramme (fig. 10).

L'ECG est la résultante de deux courbes monophasiques M_1 et M_2, l'une dirigée vers le haut, l'autre vers le bas. La première serait le monogramme de la base (composante basale), la seconde, le monogramme de la pointe (composante apicale). Pour d'autres, il s'agirait respectivement d'un monogramme ventriculaire droit et d'un monogramme ventriculaire gauche.

Les données de l'électrocardiogramme.

L'ECG enregistre non seulement les conséquences électriques des battements cardiaques mais encore sépare l'onde auriculaire et les accidents ventriculaires. Il permet ainsi d'étudier les troubles du rythme et les rapports chronologiques qui existent entre l'activité auriculaire (ondes P) et l'activité ventriculaire (complexes QRST) ; il montre donc si l'excitation initiale part bien des oreillettes et gagne normalement — ou non — les ventricules. Ces seules données sur les arythmies et les connexions auriculo-ventriculaires suffiraient à faire de l'ECG un moyen d'investigation précieux, supérieur par bien des points aux tracés mécaniques.

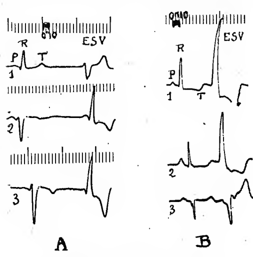
Mais il y a beaucoup mieux : en nous révélant les modifications de la silhouette électrique, l'ECG extériorise les anomalies de la marche de la contraction à travers les oreillettes et les ventricules ; il permet d'en inférer à l'existence de troubles ou de lésions susceptibles de perturber cette marche ; il autorise même, dans nombre de cas, à localiser l'altération anatomique.

Nous ne pouvons avoir la prétention d'exposer ici toutes les précieuses indications que peut fournir l'ECG. Nous voudrions seulement, par quelques exemples démonstratifs, bien montrer que l'ECG, et lui seul, peut, dans nombre de cas, asseoir un diagnostic, un pronostic et un traite-

ment. Nous passerons brièvement en revue les troubles du rythme, puis les déformations des accidents électriques.

A. **L'ECG dans les troubles du rythme.** — Voici trois grands troubles du système particulièrement fréquents : les extrasystoles, les tachycardies, les bradycardies.

En présence d'une **extrasystolie**, quel qu'en soit le type clinique : sporadique, rythmée (bi, tri,



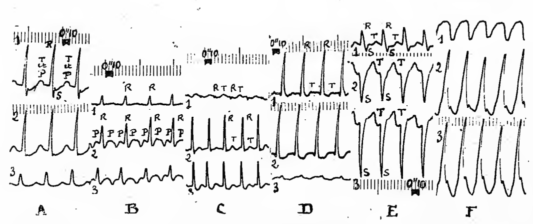
Extrasystoles ventriculaires (fig. 11).

A. Extrasystole ventriculaire gauche;
B. Extrasystole ventriculaire droite.

quadri... géminée), ou en salves, force est d'avoir recours à l'ECG si l'on veut en préciser l'origine : auriculaire, nodale ou ventriculaire ; il est souvent possible de dire si l'excitation hétérotope part du ventricule gauche ou du ventricule droit (fig. 11). Or il n'est pas indifférent de savoir si une extrasystole est auriculaire ou ventriculaire, cela comportant une différence de pronostic, surtout chez une mitrale. Bien plus, il n'est pas indifférent de savoir que l'extrasystole est monomorphe, donc monotope, ou polymorphe, donc polytope, autrement dit qu'il existe dans le myocarde un ou plusieurs centres anormaux d'excitation, la deuxième éventualité comportant un sens péjoratif. Enfin il n'est pas toujours possible cliniquement de discriminer certaines arythmies extrasystoliques de l'arythmie complète par fibrillation auriculaire.

Les **tachycardies** gardent, elles aussi, très souvent une part de mystère, même après une auscultation attentive. Et cependant une tachycardie sinusale, une tachycardie symptomatique d'un flutter auriculaire, une tachycardie paroxystique le plus souvent hétérotope (tachy-extrasystolie paroxystique), une tachycardie ventriculaire enfin sont quatre affections bien différentes qui n'ont de commun qu'une grande accélération à peu près régulière du rythme cardiaque. Néanmoins leur étiologie, leur pronostic et leur traitement sont totalement différents. Un simple examen du tracé électrique permet une discrimination immédiate, comme en témoigne la figure 12.

Les **bradycardies** appellent les mêmes remarques : certaines bradycardies sinusales très accentuées donnent lieu à un rythme cardiaque qui ne dépasse guère quarante battements par minute. De même, nombre de dissociations auriculo-ventriculaires ont une fréquence sensible-

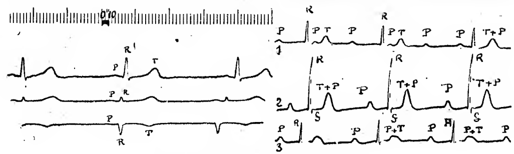


Différents types de tachycardie (fig. 12).

A. sinusale ;
B. par flutter auriculaire (les oreillettes battent 300 fois par minute) ;
C. par fibrillation auriculaire (tachyarythmie paroxystique) ;
D. et E. paroxystique du type Bouveret;
F. de type ventriculaire par infarctus myocardique.

ment analogue, et ne donnent pas toujours lieu à des signes cliniques démonstratifs de dissociation. Le diagnostic serait souvent impossible entre ces deux syndromes de pronostic si différent (le premier purement fonctionnel et bénin, le deuxième lié à une lésion organique de la cloison et grave, puisque comportant un risque de mort subite) sans le secours des ECG (fig. 13).

La bradycardie par dissociation auriculo-ventriculaire n'est d'ailleurs qu'une modalité la mieux connue et la plus caractéristique du bloc cardiaque, c'est-à-dire du ralentissement ou de c'est-à-dire l'allongement du temps de conduction auriculo-ventriculaire, trouble mineur des connexions auriculo-ventriculaires (fig. 14 A). Cet allongement de l'espace PR s'observe dans certaines maladies infectieuses dont l'agent a une affinité particulière pour le myocarde, et au premier chef dans le rhumatisme articulaire aigu. Il représente en ce cas, et s'il existe, un appoint non négligeable à un diagnostic souvent difficile puisque nous ne connaissons pas encore un critère biologique de la maladie rhumatismale. Une autre variété du bloc cardiaque très souvent méconnue

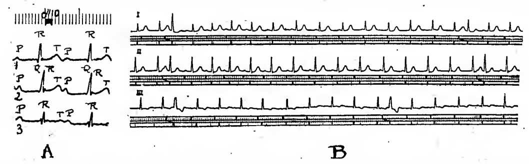


Deux cas de bradycardie modérée (fig. 13).

A. Bradycardie sinusale à 40 ;

B. Bradycardie par dissociation auriculo-ventriculaire complète à 48. En D II et D III, on pourrait croire à une bradycardie sinusale avec allongement de PR, ou à une bradycardie par dissociation incomplète du type 2/1, une des ondes auriculaires P étant fusionnée avec l'onde ventriculaire lente T.

l'arrêt du stimulus en un point quelconque des voies de conduction. C'est l'ECG qui nous a montré l'importance de cette pathologie septale où une altération souvent minime du myocarde est la dissociation auriculo-ventriculaire isorythmique (fig. 14, B) : oreillettes et ventricules battent à peu près au même rythme et ce rythme est le plus souvent voisin de la normale, à peine



Deux modalités différentes des troubles des connexions auriculo-ventriculaires au cours du rhumatisme articulaire aigu, absolument silencieuses, et de traduction purement électrocardiographique (fig. 14).

A. Allongement du temps de conduction auriculo-ventriculaire (PR = 0‴40) au cours d'une mitro-aortite rhumatismale.

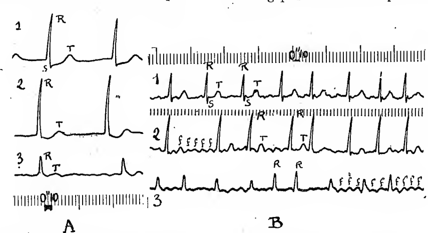
B. (Cliché réduit de moitié). Dissociation auriculo-ventriculaire iso-rythmique rhumatismale avec captures ventriculaires.

différencié risque d'entraîner des conséquences graves, bien qu'elle reste parfois sans traduction clinique et ne soit qu'une révélation de l'examen électrique. Signalons dans ce cadre le simple allongement de l'espace PR au delà de 0″,20, plus lent, ou un peu plus rapide. Les données de l'auscultation, s'il n'existe pas un éclat intermittent du premier bruit, incitent à croire qu'il s'agit d'un rythme sinusal parfois émaillé d'extrasystoles (qui sont en réalité des captures ventricu-

laires et qui ne sont pas suivies d'un repos compensateur). Là encore, l'ECG est indispensable pour redresser le diagnostic et mettre en évidence l'atteinte du myocarde indifférencié consécutive, le plus souvent, à des affections inflammatoires, au premier rang desquelles le rhumatisme articulaire aigu. Un autre type de bloc est celui qui succède à la section d'une des deux branches du faisceau de His : il existe ainsi un bloc de branche droit et un bloc de branche gauche qui ne se traduisent que par des déformations particulières du complexe ventriculaire (fig. 16). Nous retrouverons ces faits plus loin.

B. **Les déformations des accidents électriques.** — du myocarde (syndromes topographiques de la cloison, de la région antéro-inférieure du ventricule gauche et de sa paroi postérieure). Mais il est possible que le seul aspect du tracé électrique ne permette pas d'affirmer l'étiologie.

Il en est en somme de l'électrocardiographie comme de tous les autres modes d'investigation médicale, comme d'un signe d'auscultation ou d'une radiographie : un ECG demande à être interprété avec prudence, ce qui exige une notable expérience électrocardiographique jointe à un sens clinique averti ; il demande aussi à être confronté avec les autres données cliniques et radiologiques de l'examen parmi lesquelles il



Deux cas d'arythmie complète par fibrillation auriculaire : pas d'onde auriculaire P systématisée précédant à distance constante le complexe ventriculaire ; arythmie ventriculaire (fig. 15).

A. Arythmie complète relativement lente avec ligne iso-électrique presque rectiligne (fibrillation auriculaire non visible).

B. Arythmie complète relativement rapide avec ligne iso-électrique très tremblée (fibrillation auriculaire très apparente, *f, f, f*,).

tient une place méritée, mais sans les supplanter.

Du fait qu'il n'y a pas une silhouette univoque de l'ECG normal, mais que chaque sujet a son tracé électrique propre différent du tracé électrique du voisin comme une physionomie peut être différente d'une autre, il est difficile de tracer avec certitude les limites de l'ECG normal et de dire à quel moment une anomalie de la silhouette électrique devient pathologique.

De cet autre fait qu'une déformation électrique est rarement caractéristique, mais qu'elle peut s'observer dans des affections diverses, il est parfois difficile de tirer de l'ECG des indications formelles en ce qui concerne l'étiologie de l'affection cardiaque en cause. L'ECG n'extériorise que des anomalies dans la distribution du champ électrique du cœur, donc des troubles dans l'apparition, la marche et la répartition des potentiels électriques à l'intérieur du cœur. De cela on peut souvent conclure à l'existence d'altérations anatomiques plus ou moins étendues et même préciser la localisation de la lésion en tel ou tel secteur

Ces réserves doivent être formulées avant de passer en revue les principales déformations des accidents électriques et leur signification. Elles n'empêchent nullement de reconnaître que l'ECG a grandement facilité l'examen du cœur en nous donnant des renseignements que rien ne saurait remplacer, même pas les tracés mécaniques les mieux enregistrés ; et ainsi le domaine de nos connaissances cardiologiques s'est considérablement étendu depuis vingt ans.

Les déformations des accidents électriques doivent être analysées minutieusement dans chacune des trois dérivations : on passe ainsi successivement en revue l'onde P, l'espace PR ou PQ et les principaux éléments du complexe ventriculaire : ondes rapides, segment intermédiaire, onde lente.

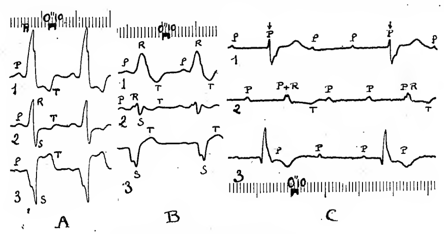
1. **L'onde auriculaire P** peut être modifiée de façon différente : tantôt élargie et d'amplitude augmentée (affections mitrales, thromboses coro-

naires, hyperthyroïdie), tantôt élargie et bifide (rétrécissement mitral par hypertrophie et dilatation de l'oreillette gauche), tantôt aplatie, tantôt diphasique ou inversée. Toutes ces anomalies traduisent un trouble dans la conduction intra-auriculaire, que ce trouble soit d'ordre fonctionnel ou qu'il résulte d'une maladie organique du muscle auriculaire. Signalons que certaines atypies auriculaires témoignent de contractions auriculaires hétérotopes (trouble dans le point de départ de l'excitation, véritables extrasystoles auriculaires). Rappelons enfin le flutter ou tachysystolie auriculaire dans lequel les oreillettes battent trois cents fois environ par minute (fig. 12 B) et la fibrillation auriculaire qui donne lieu à une ligne iso-électrique tantôt rectiligne (fig. 15 A), tantôt tremblée (500 à 600 « ondulations » auriculaires par minute) comme dans la figure 15 B ; il y a toujours arythmie ventriculaire lorsque les oreillettes fibrillent.

2. **L'espace auriculo-ventriculaire PR ou PQ** peut être non seulement allongé au delà de 0",20, mais en outre déformé : par exemple décalé au-dessus ou au-dessous de la ligne iso-électrique, ou encore oblique ou curviligne. En pareil cas, il s'agit souvent de lésions du myocarde auriculaire par trouble de la circulation coronaire.

3. **Les ondes ventriculaires rapides QRS** peuvent être modifiées dans leur hauteur, leur largeur et leur forme.

L'atypie la mieux caractérisée est celle qui est décrite sous le nom de *bloc de branche* (fig. 16) : les ondes QRS sont très élargies, au point que leur durée excède 0",14 ; leur amplitude est augmentée et dépasse nettement 12 millimètres ; en outre elles sont marquées d'encoches ou d'empâtements dans deux dérivations au moins. A l'atypie des ondes rapides s'ajoutent des anomalies de l'onde lente T qui, plus ou moins fusionnée avec l'espace ST, est dirigée dans le sens contraire de celui de l'onde rapide principale dans les trois dérivations, et dont l'amplitude augmentée excède 5 millimètres. Ces tracés de bloc de branche attestent qu'il existe un asynchronisme dans la contraction des deux ventricules, l'un se contractant en retard par rapport à l'autre parce que la branche correspondante du faisceau de His est interrompue par une lésion organique. On distingue ainsi, d'une part, un bloc de branche gauche (fig. 16 A), le plus commun, où le ventricule gauche se contracte avec un notable retard et où l'onde rapide principale est dirigée vers le haut en dérivation I, vers le bas en dérivation III ; et, d'autre part, un bloc de branche droite (fig. 16 C), beaucoup plus rare, où l'onde rapide principale est dirigée vers le bas en dérivation I, vers le haut en dérivation III.



Aspects dits de « bloc de branche » (fig. 16).

A. Bloc de branche gauche absolument caractéristique.

B. Bloc de branche gauche avec altérations des accidents électriques qui sont émoussés, et de voltage un peu diminué (bloc de branche gauche + bloc des « arborisations »).

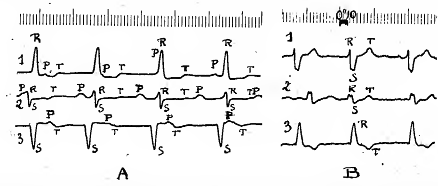
C. Bloc de branche droite associé à une dissociation auriculo-ventriculaire complète (troubles complexes de la conduction auriculo-ventriculaire et intraventriculaire).

Des tracés de bloc de branche il faut rapprocher les tracés dits de bloc des arborisations qui n'en diffèrent que par le bas voltage et l'aspect multidenté des ondes rapides (fig. 16 B).

Entre les tracés de bloc de branche les plus typiques et les tracés les plus normaux s'intercale toute une gamme de tracés plus ou moins déformés dont la signification n'est pas toujours facile à établir.

Voici, par exemple, un aspect électrique assez particulier et assez communément observé (fig.

17) : les ondes rapides sont élargies (0″,10 à 0″,12) et amples ; l'onde principale est dirigée vers le haut en dérivation I, vers le bas en dérivation III — ou inversement — ; l'onde lente T est tantôt dirigée dans le même sens que l'onde principale, tantôt aplatie ou même inversée. C'est en somme un tracé de déviation gauche ou de déviation droite de l'axe électrique avec élargissement et amplitude augmentée des ondes rapides. On est en droit de le considérer comme un *tracé de retard, d'asynchronisme ventriculaire* discret, et, suivant les cas, c'est tantôt le ventricule gauche (fig. 17 A), tantôt le droit (fig. 17 B) qui est retardé. Il faut alors penser à une hypertrophie ou à une dilatation (ou aux deux à la fois) du ventricule retardé : l'allongement du système de conduction correspondant et surtout l'épaississement de la paroi musculaire indifférenciée que doit traverser l'excitation expliquent le retard unilatéral de la contraction.



Tracés caractérisés par une déviation de l'axe électrique et un élargissement modérés des ondes rapides dont la durée n'excède pas 0″12. De tels tracés, d'interprétation discutable, peuvent être considérés comme des tracés de retard, par asynchronisme ventriculaire (hypertrophie de la paroi de l'un des ventricules). Remarquer le bas voltage de l'onde lente T. (fig. 17).

A. Tracé de retard gauche, avec dissociation auriculo-ventriculaire complète presque iso-rythmique et à rythme ventriculaire rapide (découverte par l'ECG) chez un angineux.

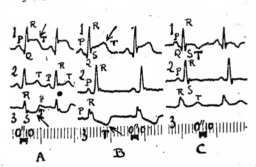
B. Tracé de retard droit avec arythmie complète par fibrillation auriculaire.

Les *encoches des ondes rapides*, auxquelles on peut assimiler les *épaississements* et les *inflexions*, n'ont pas une signification univoque. Pardee n'attache à ces anomalies aucune importance si on ne les observe que dans une dérivation de basse amplitude ou au voisinage de la ligne iso-électrique ; par contre, il les considère comme pathologiques lorsqu'elles siègent près du sommet de l'onde rapide, et dans une dérivation de grande amplitude. Elles témoigneraient alors d'une lésion étendue du myocarde ou des fibres de Purkinje.

La présence d'une *onde Q ample en dérivation III* (mesurant plus du quart de la plus grande amplitude de l'onde rapide principale dans l'une quelconque des dérivations) doit également être considérée comme pathologique et a été signalée dans l'angor coronarien (fig. 20 B et C), dans la péricardite rhumatismale, dans le rhumatisme articulaire aigu.

Le *bas voltage* est réalisé lorsque la hauteur des ondes rapides principales n'excède pas 5 millimètres dans aucune des trois dérivations (fig. 19) ; il s'observe dans des affections myocardiques graves et diffuses (par exemple insuffisance coronarienne, insuffisance cardiaque), mais aussi dans la péricardite à épanchement, pendant les maladies infectieuses aiguës, dans l'emphysème pulmonaire, dans le myxœdème.

4. **Le segment intermédiaire RT ou ST** doit toujours coïncider avec la ligne iso-électrique. Lorsqu'il s'en écarte de plus d'un millimètre, on dit qu'il est décalé vers le haut ou vers le bas, et on est en droit de penser à une lésion organique du myocarde.



Infarctus myocardique dit du type T_1 chez un homme de trente-six ans (syndrome de l'interventriculaire antérieure) (fig. 18).

A. Tracé enregistré à la 48e heure, grande onde monophasique en dôme dans la dérivation I (onde inverse en D III).

B. 5e jour : l'onde en dôme s'abaisse.

C. 50e jour : l'onde en dôme a disparu. T_1 est négatif, précédé d'un ST curviligne.

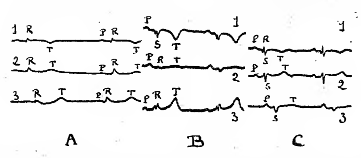
Ce décalage du segment intermédiaire RT est particulièrement net et significatif lorsque est réalisée l'*onde monophasique* (fig. 18 A et 20 A) : sur la branche descendante de l'onde initiale rapide, et très près de son sommet, se greffe une courbe convexe vers le haut, qui peut atteindre ou même dépasser en hauteur l'onde rapide, et qui englobe le segment intermédiaire et l'onde terminale lente. Cette onde monophasique témoigne de lésions locales très accentuées et s'observe de façon passagère au début d'un infarctus du myocarde. On la reproduira expérimentalement en liant une artère coronaire chez le chien.

Une atypie ventriculaire presque aussi significative, et qui n'est souvent d'ailleurs qu'une étape régressive de l'onde monophasique, a été décrite sous le nom d'*onde coronarienne ou de « T coronarien »*. Le segment intermédiaire RT est là aussi décalé, parce qu'il s'amorce avant que la branche descendante de l'onde initiale ne soit revenue à la ligne iso-électrique ; il s'incline vers la ligne iso-électrique qu'il coupe obliquement et se continue par une onde terminale T qui est dirigée dans le sens contraire de l'onde rapide, et qui est souvent ample et pointue (fig. 20 B). Ainsi est réalisée une onde diphasique par rapport à la ligne iso-électrique ; cette onde englobe RT et T, et s'observe, comme nous l'avons dit au décours d'un infarctus du myocarde, témoignant d'une insuffisance coronarienne localisée, mais accentuée. Elle traduirait, du point de vue électrique, un retard dans l'activité d'une partie du muscle ventriculaire.

Lorsque le décalage du segment intermédiaire reste modéré et ne s'associe pas à des altérations accentuées de l'onde terminale T, sa signification est plus douteuse. C'est néanmoins un symptôme qui doit toujours faire suspecter l'intégrité du myocarde, car on l'observe le plus souvent chez les angineux et les hypertendus.

5. **L'onde ventriculaire lente T**, qui représente l'accident électrique terminal, doit toujours être dirigée vers le haut ; cependant une inversion isolée de T en dérivation III n'est pas pathologique.

Le *bas voltage de T* dans les trois dérivations (qu'il faut bien distinguer de la basse amplitude de T dans une dérivation) témoigne toujours que le muscle ventriculaire est en mauvaise condition, et souvent qu'il est le siège de lésions diffuses et graves (fig. 17 A).

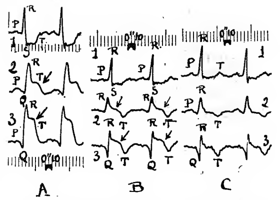


Infarctus myocardique dit du type T_1 chez une femme de soixante ans (syndrome de l'interventriculaire antérieure) (fig. 19).

A. Tracé enregistré à la 40e heure : bas voltage extrême des accidents électriques, inversion de T_1.

B. 31e jour : bas voltage et aspect vibré des ondes rapides ; T_1 est négatif, ample et pointu ; T_3 est de sens opposé (D III est le miroir de D I).

C. 74e jour : bas voltage et inversion de T_1.



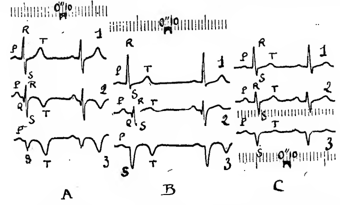
Infarctus myocardique dit du type T_3 chez un angineux de soixante-deux ans (syndrome de la coronaire droite) (fig. 20).

A. Tracé enregistré à la 15e heure : grande onde monophasique en dôme dans la dérivation III (onde inverse en D I) et dans la dérivation II.

B. 30e jour : onde diphasique typique : RT s'abaisse en dérivations II et III, T se dégage et s'inverse. Q_3 coronaire.

C. 90e jour : inversion de T_2 et surtout de T_3 Q_3 coronaire.

Une onde T *aplatie, iso-électrique ou diphasique* en dérivation I ou II doit aussi être considérée comme anormale, parce qu'une telle déflexion représente une transition entre une onde ascendante (ou positive) et une onde descendante (ou négative).



Infarctus myocardique chez un homme de quarante-trois ans : un autre aspect du type T_3 (syndrome de la coronaire droite) (fig. 21).

A. 68e heure : ST_2 et ST_3 curvilignes ; T_2 inversé ; T_3 inversé, pointu, et plus ample que l'onde rapide négative.

B. 10e jour : régression des anomalies.

C. 20e mois : aspect quasi normal de l'ECG. Le malade a pu faire toute la guerre aux armées comme commandant d'un bataillon d'infanterie, et a parcouru à pied jusqu'à 70 kilomètres par jour (actuellement prisonnier).

C'est dire qu'une *onde T négative* en dérivation I ou II représente toujours un état pathologique du myocarde. Une telle atypie, à condition que l'onde T inversée soit ample et pointue (fig. 20 C, et 21 A et B), même isolée, suffit à faire penser qu'une zone myocardique plus ou moins localisée est en transformation scléreuse ; elle s'observe souvent dans les semaines qui suivent un infarctus myocardique (fig. 18 C et 20 C), à la suite de l'onde diphasique coronarienne, si bien que des tracés successifs enregistrés chez un même malade montrent parfois (fig. 18 et 20) d'abord l'onde monophasique initiale, puis l'onde coronarienne diphasique secondaire, puis tardivement l'inversion isolée de l'onde lente T. Ces atypies ventriculaires régressives sont tout à fait caractéristiques.

Conclusions. — Comme tout muscle qui travaille, le myocarde produit des courants électriques révélateurs et contemporains des modifications physico-chimiques qui provoquent la contraction musculaire.

Ces courants, détectés et transcrits graphiquement par une méthode simple, précise, essentiellement clinique, donnent sur l'activité myocardique des renseignements précieux qu'aucun autre mode d'investigation ne peut actuellement fournir.

D'un trouble dans la production des courants électriques du cœur, on peut en inférer à des perturbations dans le développement de la contraction myocardique. Ainsi, et par ce procédé seul, peut-on mettre en évidence une lésion qui échappe souvent à l'auscultation et aux rayons X. L'ECG non seulement révèle des altérations myocardiques ou fonctionnelles, mais parfois même en indique le siège en tel ou tel point du cœur et en précise l'étiologie.

A PROPOS DE LA VACCINATION ANTIVARIOLIQUE CHEZ LE NOURRISSON

PAR

P. LEREBOULLET

Depuis plusieurs années, j'ai l'occasion d'insister soit dans mon enseignement clinique, soit dans les rapports annuels présentés à l'Académie de médecine sur divers points de pratique vaccinale qui ont leur importance et qu'il n'est pas inutile de brièvement rappeler.

I. — Les vaccins actuellement employés sont des pulpes glycérinées présentant une grande activité spécifique ; il convient, pour éviter des réactions vaccinales trop vives, de **ne pratiquer que des inoculations discrètes**. Chaque année, le rapport de l'Académie signale des cas de réactions locales et générales violentes, parfois prolongées et graves, à la suite d'inoculations trop copieuses. Aussi, avec mon collègue Henri Bé-

nard, chef du Service de la vaccine à l'Académie, préconisons-nous de ne faire que *deux scarifications superficielles de un millimètre au plus de longueur et bien distantes*, de préférence au bras. Personnellement, je me contente même, à l'habitude, d'une seule qui, bien faite, suffit à provoquer l'apparition, dans les délais normaux, d'une belle pustule vaccinale. Évidemment, les familles préfèrent souvent, pour les filles, la vaccination au membre inférieur. Je crois que, dans ce cas, le lieu d'élection est le cou-de-pied, soit à la région sus-malléolaire externe, soit sur la face dorsale du pied ; l'évolution vaccinale y est facilement surveillée, et le pansement protecteur tient facilement sans risquer d'être souillé par les urines ou les matières. Au pied comme au bras, l'inoculation discrète reste nécessaire.

II. — La **date de la vaccination** peut n'être pas trop précoce. Si, dans les maternités, la vaccination précoce se justifie par la présence de la mère dans un service hospitalier, elle est très souvent sans résultat du fait de l'immunité vaccinale d'origine maternelle, qui est relativement fréquente. Il n'y a aucun inconvénient à attendre que l'enfant ait plusieurs semaines, maintenant surtout que le départ rapide de l'enfant en placement à la campagne est devenu heureusement l'exception. Cette attente est de plus légitimée dans les nombreux cas où on pratique la *vaccination par le B. C. G.*, soit par voie digestive, soit surtout par scarifications, ainsi qu'on commence, non sans raison, à la faire à la suite des constatations expérimentales et cliniques qui ont été maintes fois signalées dans ce journal. Cette vaccination par scarification doit précéder d'au moins quelques semaines la vaccination antivariolique. A tous égards, celle-ci sera donc plus indiquée *à la fin du deuxième mois ou au début du troisième*. Il y a toutefois lieu de la faire *avant le sixième mois*, puisqu'il semble établi que l'encéphalite vaccinale, si rare qu'elle soit, se voit quelquefois dans le tout jeune âge, mais jamais avant le sixième mois. Les parents (et parfois les médecins), en retardant trop la date de la première vaccination, peuvent exposer l'enfant à des accidents sévères. Ceux-ci restent heureusement exceptionnels.

III. — La vaccination antivariolique chez le nourrisson a une évolution bien connue et, si elle est faite en l'absence de toute poussée cutanée, érythémateuse ou eczémateuse, ne comporte aucune manifestation clinique spéciale. Outre l'adénopathie axillaire ou inguinale qui l'accompagne parfois, j'ai insisté, à maintes reprises, sur la **splénomégalie** accessible à la palpation, apparaissant au moment de la pustulation, survivant à l'éruption vaccinale, mais disparaissant dans un délai de trois à quatre semaines après son apparition. Cette hypertrophie de la rate existe, selon mon observation, dans 40 p. 100 des cas de vaccine du nouveau-né; elle est moins fréquente quand la vaccination n'est faite qu'après plusieurs semaines ou plusieurs mois. La splénomégalie vaccinale, superposable à la splénomégalie de certaines pyodermites du nourrisson, montre qu'avant d'admettre qu'une grosse rate isolée, constatée chez un nourrisson de quelques semaines, est un signe de syphilis congénitale on doit s'assurer par des examens répétés de sa permanence. Chronique, elle garde toute sa valeur : disparaissant après quelques jours ou quelques semaines, elle peut n'être liée qu'à une cause transitoire telle que la vaccine.

IV. — S'il est d'usage de vacciner les nouveau-nés pendant leur séjour dans les maternités, il est fréquent que l'enfant et sa mère quittent la maternité avant que le vaccin ait même commencé à paraître. Trop volontiers, on délivre à la mère un certificat disant que la vaccination a été faite, sans pouvoir préciser qu'elle a été faite avec succès. Et la mère, parfois très sincèrement, estime que l'enfant a été vacciné. C'est pourquoi, chaque année, l'Académie de médecine, sur la proposition de M. Henri Bénard et de moi-même, demande qu'*aucun certificat ne soit délivré, dans les maternités ou les maisons d'accouchement, concernant un enfant dont le résultat de la vaccination n'a pas été contrôlé*. Les résultats de la vaccination antivariolique systématique sont trop concluants (aucun cas de variole n'a été signalé en France en 1939, et les années antérieures n'en ont montré que de très rares cas) pour que la vaccination de la première année ne soit pas toujours correctement assurée.

La vaccination de la première année est loin de conférer une immunité définitive et les revaccinations de l'âge scolaire sont pleinement justifiées, de même que celles qui doivent intervenir au cours de la vingtième année. Mais l'étude des moyens d'assurer ces revaccinations, envisagée aussi dans les rapports à l'Académie de médecine, sort du cadre de ce court article, qui vise seulement la vaccination du tout jeune enfant.

Le Gérant: Dr ANDRÉ ROUX-DESSARPS. 5193-39. — Imprimé en France, à l'Imprimerie CRÉTÉ, CORBEIL.

RÉFLEXIONS ET HYPOTHÈSES AU SUJET DE LA PATHOGÉNIE DES CANCERS

PAR

Cl. REGAUD

Les profondes réflexions de Regaud sur le cancer l'avaient conduit à la conception que l'origine de la cancérisation réside dans une conjugaison cellulaire. Quand il quitta la direction de la Fondation Curie, il comptait consacrer tout son effort à la démonstration de cette conception. Le destin ne l'a pas permis, et elle reste à l'état d'hypothèse, mais elle mérite l'intérêt de tous. Regaud l'a résumée en quelques pages qui sont pour ainsi dire son testament scientifique. Paris médical *estime à grand honneur de pouvoir publier ce dernier travail, et il remercie le Dr Jean Regaud de lui en avoir confié le soin.*

INTRODUCTION

Les pages suivantes (*) contiennent l'essentiel des hypothèses que j'ai formées, d'abord pour moi-même, à la fin de ma carrière, au sujet de la pathogénie des cancers, les principaux faits et raisonnements sur lesquels ces hypothèses s'appuient, et quelques projets de vérification qu'elles suggèrent.

J'ai eu la tentation de publier ce mémoire dans un recueil de travaux cancérologiques : cela aurait eu l'avantage de mettre mes idées à la disposition de tous les chercheurs. Je ne le ferai pas, parce que le tissu de mes hypothèses n'est peut-être qu'une œuvre d'imagination ; et, même si l'avenir devait démontrer qu'une telle crainte n'était pas fondée (ou ne l'était pas entièrement), je ne le ferai pas parce que, ayant entrepris ce travail trop tard, je n'ai pas été et je ne serai plus désormais en mesure de lui donner le fonds et la forme, qui sont nécessaires dans une publication scientifique. Notamment je n'ai pas pu réunir la documentation bibliographique qui permettrait de relier mes propres idées aux nombreux travaux de mes prédécesseurs dans ce même sujet.

Mais alors j'aurais peut-être dû laisser tomber cette ébauche dans le néant. Certes ! j'ai beaucoup hésité avant d'en entreprendre la rédaction ; mais finalement il m'a paru que cette sorte de demi-publication, à quoi je me décide, ne sera pas inutile. J'aurais regretté de ne pas avoir donné à des idées — qui m'ont été chères parce que j'ai médité sur elles pendant longtemps — la possibilité, moi-même faisant défaut, d'être vérifiées, peut-être d'être reconnues renfermer une part de vérité, et de me survivre. Confiées à quelques travailleurs, qui connaîtront ce cahier, mes hypothèses courront leur chance. Si quelque chose d'exact est en elles, le fait de les avoir divulguées aura exercé un rôle utile d'excitation à la recherche et à la discussion, peut-être aura avancé le moment d'une découverte. Si ce qu'il y a d'original dans ces pages est démontré faux, tout ce qu'elles contiennent disparaîtra ; mais le travail qui aura conduit à ce résultat n'aura pas été inutile : et, comme il advint à tant de mes devanciers, ma présomption me sera pardonnée. Intermédiaire entre la publication et le silence, la forme de cet écrit m'a paru correspondre à la signification de ce qu'il contient.

Mes idées paraissent théoriquement compatibles avec bien des faits connus concernant l'immense majorité des néoplasmes malins, dans l'espèce humaine et chez les animaux : cela sera la principale justification de la témérité que j'ai de les développer.

(*) Cette rédaction développe et complète le contenu de deux plis cachetés déposés à l'Académie des sciences de Paris, le 21 août 1933 et le 3 juillet 1939.

Les numéros placés entre parenthèses dans le texte et précédés du mot « Appendice » renvoient à des notes semblablement numérotées et placées tout à la fin de ce document. Seuls les astérisques (*) renvoient à des notes placées au bas des pages.

PREMIÈRE PARTIE

FAITS, INTERPRÉTATIONS ET HYPOTHÈSES

I. — Théorie considérant les cancers comme des mutations somatiques.

La rareté des cancers multiples distincts, simultanés ou successifs, chez le même sujet, démontre que, dans presque tous les cas, la maladie cancéreuse n'intéresse qu'un seul tissu ou un seul organe. L'observation indique aussi que le cancer a presque toujours un début punctiforme. Cela prouve que ses causes intéressent non point la totalité, ni même un grand nombre des cellules de l'organe ou du tissu prédisposé, mais un petit nombre de celles-ci. Enfin la persistance indéfinie de la guérison, sans qu'il apparaisse un autre cancer, chez des patients traités par une thérapeutique purement *locale* (chirurgie, radiothérapie), prouve que les causes *générales* de la maladie — causes que le traitement ne saurait avoir supprimées — n'ont qu'un rôle secondaire, par comparaison avec un phénomène encore inconnu, strictement local, auquel il appartient de déterminer la cancérisation (*Appendice*, note 1). Ces faits et les déductions qu'ils comportent pèsent d'un grand poids en faveur de l'hypothèse d'après laquelle *tout néoplasme malin descendrait d'une cellule unique* :

idée sur laquelle L. Bard a insisté avec raison.

Depuis Boveri (1913), beaucoup d'auteurs, auxquels je me suis rallié, admettent plus ou moins explicitement que les cancers sont les résultats de mutations subies par les cellules somatiques (*) : un cancer serait l'aboutissement d'un processus, dont la phase essentielle consisterait en l'altération brusque du matériel héréditaire propre à une cellule jusqu'alors normale. Cet accident va faire d'une telle cellule la souche, douée d'un pouvoir de prolifération illimité, du tissu cancéreux néoformé. Si la cellule qui a subi l'accident de la cancérisation survit à celui-ci, et si elle résiste aux causes ultérieures de destruction, une variété du tissu originel, définie jusqu'en ses moindres détails et irréversible dans sa structure, va se développer; cette variété sera apte à vivre et à s'accroître indéfiniment sans nouveau changement.

Dans le cas où la mutation intéresse une seule cellule ou une « paire de cellules », le cancer naît en un seul point ; il en est ainsi le plus souvent dans l'espèce humaine. Si la mutation intéresse, simultanément ou successivement, plusieurs cellules ou plusieurs « paires de cellules » distantes l'une de l'autre, des cancers distincts naissent en plusieurs points séparés (**).

Pourquoi dire « paire de cellules » et non point simplement « cellules » ? Parce que la théorie mutationnelle du cancer, telle du moins que je crois devoir la compléter, implique que tout point de cancérisation distinct procède de l'altération conjointe de deux cellules, voisines et appartenant à des espèces tissulaires différentes, cette altération réalisant le mélange de leurs matériels et de leurs caractères héréditaires, de même que la fécondation réalise l'amphimixie des deux cellules sexuelles.

Quoi qu'il en soit de ce complément d'hypothèse que je formule sans plus attendre, parce qu'il me paraît avoir une très grande importance pour la compréhension de cet exposé, je désire mettre en relief dès maintenant ceci : en faveur de l'origine unicellulaire — ou bicellulaire — de tout point de cancérisation, il est un argument capital, c'est le *monomorphisme histologique, le particularisme structural de chaque cas de tumeur maligne.* Je veux dire ceci : si l'on compare au microscope une collection de cancers, provenant de la même localisation et appartenant à la même espèce histologique, par exemple des épithéliomas du col de l'utérus, on réussit aisément à les classer dans une série relativement nombreuse de variétés, chacune de celles-ci étant définie avec précision par des détails de structure constants. Ces détails concernent l'architecture du tissu épithéliomateux, les rapports de ce tissu avec le stroma connectivo-vasculaire, l'évolution des cellules épithéliomateuses et la succession (régulière ou non) des stades de leur transformation, la proportion des cellules épidermoïdes et des cellules mucipares (dans ceux de ces épithéliomas dont le tissu est mixte), etc. Ces caractères particuliers peuvent se combiner diversement, et leurs combinaisons augmentent le nombre des variétés dans la même espèce du tissu néoplasique.

Or — et c'est sur ceci que j'insiste — les variétés d'une même espèce de tissu cancéreux ne se mélangent habituellement pas dans le même cas d'épithélioma (*Appendice*, note 2). N'en serait-il pas tout différemment, et ne verrait-on pas dans les diverses parties d'un même néoplasme, dans des points voisins d'une même coupe, un mélange de toutes les variétés possibles de la même espèce de tissu cancéreux, un véritable *polymorphisme histologique*, si la cancérisation avait son origine, non pas dans une seule cellule (ou dans une paire de cellules associées par le même accident), mais dans de nombreuses cellules du même tissu ?

Trop d'auteurs se contentent de considérer dans le cancer le fait de la prolifération cellulaire indéfinie, et la suppression du pouvoir régulateur exercé à l'état normal, les uns sur les autres, par les tissus divers de l'organisme. Anarchie cellulaire, dit-on, en parlant du cancer. Oui, sans doute : mais anarchie partielle seulement ; car, en ce qui concerne l'hérédité des propriétés des cellules cancéreuses, une régularité, un ordre, une constance même, très remarquable, s'observent habituellement.

Le monomorphisme structural de chaque

(*) Je rappelle que « mutation somatique » s'oppose à « mutation germinale ». La mutation germinale a son origine dans l'altération du matériel héréditaire d'une cellule sexuelle. La mutation somatique a son origine dans l'altération du matériel héréditaire d'une cellule d'un tissu quelconque du corps.

(**) Par exemple, l'adéno-carcinome des mamelles, chez la souris, comporte souvent plusieurs tumeurs distinctes, apparaissant simultanément ou successivement.

cas de cancer est donc incompatible avec toute hypothèse d'après laquelle la maladie serait causée essentiellement ou *déclenchée* par une cause générale quelconque, extérieure à l'organe atteint ; et, par conséquent, capable d'agir sur beaucoup de cellules (*). Ce même fait démontre, au contraire (sans qu'il faille nier — loin de là — les causes prédisposantes générales et locales, dont l'importance peut être très grande), que *tout cancer est créé par une perturbation locale accidentelle, portant sur une ou sur deux cellules, c'est-à-dire réalise une mutation* — dont la cause précise et le mécanisme restent à définir.

En définitive, il ne me semble pas que l'exactitude de la théorie mutationnelle des cancers puisse être sérieusement mise en doute. Mais n'oublions pas qu'admettre cela c'est admettre aussi que tout cancer dérive d'une cellule, et enfin que le phénomène initial de la cancérisation consiste en un accident brusque, lésant la matière héréditaire et le mécanisme de la division.

II. — Mécanisme de la mutation cancéreuse : altération du matériel héréditaire par un micro-parasite mobile.

Mais quel est le mécanisme de cette mutation ? En quoi consiste l'accident qui la détermine ? Je pense que l'accident qui déclenche la cancérisation proprement dite, en altérant le matériel héréditaire et en réalisant l'amphimixie de deux cellules d'espèces tissulaires différentes, est de nature mécanique : dans un tissu nécessairement « préparé » (je fais allusion à la « précancérisation » dont il sera question plus loin), *cet accident, atteignant deux cellules en phase critique (karyokinèse), serait produit par les mouvements d'un micro-parasite mobile.*

Que le microbe perturbateur soit présent depuis longtemps dans le tissu qui va être le lieu de la cancérisation, ou bien qu'il n'y soit qu'en transit et par hasard, qu'il persiste après la cancérisation ou que l'individu désormais porteur d'un cancer s'en débarrasse, peu importe : le microbe ne jouera plus aucun rôle, ou bien ne jouera qu'un rôle accessoire. La conception que je me suis formée au sujet de la pathogénie de la cancérisation diffère donc beaucoup des théories microbiennes connues. D'après celles-ci le microbe ou l'inframicrobe serait toujours et indéfiniment présent dans le tissu, ou même dans les cellules néoplasiques, dont il accompagnerait nécessairement la multiplication et l'évolution. Pour moi, au contraire, le micro-parasite ne jouerait qu'un rôle très bref : celui d'un fauteur d'accident ; après quoi il peut disparaître ou persister — cela est de peu d'importance — dans l'organisme cancérisé.

J'admets pourtant comme une hypothèse plausible que, dans le tissu cancéreux formé et définitivement survivant, un nouvel accident de même nature que le précédent, c'est-à-dire causé par un micro-parasite, peut se produire ; il en résulterait une « surcancérisation » du premier néoplasme. A la possibilité de ce phénomène, un fait d'observation (d'ailleurs rare) m'a quelquefois fait penser : ce fait consiste en la dégradation, en la dédifférenciation plus poussée d'un tissu cancéreux, si on l'examine dans ses localisations successives par comparaison avec la localisation originelle.

La mutation cancéreuse s'accompagnant toujours d'une dédifférenciation plus ou moins poussée et irréversible du tissu néoformé par rapport au tissu normal d'origine, il est logique de supposer que l'altération du matériel héréditaire comporte, au total, la *suppression de particules héréditaires.*

III. — L'accident qui réalise la mutation cancéreuse comporte en même temps le mélange du matériel héréditaire de deux cellules appartenant à des espèces tissulaires différentes.

J'ai dit précédemment que la mutation cancéreuse résulte, à mon avis, d'un accident survenu à une cellule ou bien à une « paire de cellules ». En évoquant l'idée de « cellules appariées » je veux exprimer que la dégradation quantitative du matériel héréditaire au moment de l'agression cancérigène comporte aussi une *sorte de « fécondation » par mélange de chromatines appartenant à deux cellules d'espèces tissulaires distinctes.* Voici le principal

(*) Telles seraient une perturbation endocrinienne, l'action d'une toxine microbienne, une modification physico-chimique du milieu intérieur de l'organisme, etc.

argument de fait qui plaide en faveur de cette conception.

Dans un organe normal ou dans une néoformation bénigne, on ne voit pas coexister en un seul et même corps cellulaire, ou dépendre de celui-ci, des attributs structuraux caractéristiques de plusieurs tissus : on doit en conclure que *les cellules d'un tissu normal adulte et celles d'un néoplasme bénin sont unispécifiques*. Au contraire, en étudiant minutieusement la structure cytologique des tumeurs malignes, on observe souvent réunis dans le même corps cellulaire (ou dépendant d'un même corps cellulaire) des attributs qui, à l'état normal, appartiennent à deux tissus différents distincts : *les cellules d'un tissu cancéreux peuvent donc être bispécifiques*. Voici des exemples de ce fait important :

a. Dans certains épithéliomas du col de l'utérus on voit fréquemment coexister des cellules purement mucipares et des cellules purement épidermoïdes (épithéliomas mixtes, épidermo-mucipares, Regaud, Gricouroff et Villela, 1933) ; mais ces deux espèces cellulaires paraissent de prime abord indépendantes, c'est-à-dire n'être reliées entre elles par aucun lien génétique. Or — et c'est ceci qui importe — dans les métaplasies endocervicales, qui marquent la première phase de ces cancers, on rencontre des fibrilles épidermiques et des globes de mucus associés dans le même corps cellulaire (*Appendice*, note 3).

b. Dans les épithéliomas de la peau et des muqueuses à revêtement épidermique, des caractères propres aux cellules de l'épiderme (notamment la propriété d'élaborer des tonofibrilles) et des caractères propres aux fibroblastes du tissu conjonctif (la propriété d'élaborer de la substance amorphe et des fibres collagènes) peuvent être réunis dans la même cellule, qui mériterait donc l'épithète d'épidermo-conjonctive. Il en est ainsi, je le crois, dans les épithéliomas cutanés dénommés fuso-cellulaires par Roussy et Leroux, 1922.

c. On peut faire dans des tumeurs communes des glandes salivaires une observation analogue, susceptible de la même interprétation : on y trouve des cellules que leur situation isolée ou par petits groupes dans une masse de substance collagène, et leur forme semblable à celle des fibroblastes, feraient considérer de prime abord comme de purs fibroblastes, mais qui contiennent des fibrilles épidermiques et qui se relient à d'autres cellules dont la nature épidermique est indiscutable (voy. à ce sujet un mémoire de Gricouroff, 1936, et spécialement les fig. 7, 8 et 9).

d. Dans les sarcomes « polymorphes » et les sarcomes fibroblastiques, on constate parfois la présence de myofibrilles striées dans des cellules tumorales à caractères de fibroblastes : cellules fibro-myoblastiques.

e. Les sarcomes contiennent très fréquemment un mélange de cellules manifestant des attributs propres à deux tissus du « groupe collagène » : fibro-chondro-sarcomes, fibro-ostéo-sarcomes, etc. ; d'autres sarcomes contiennent un mélange de fibroblastes et de cellules adipeuses plus ou moins dédifférenciées, lipo-sarcomes. Par contre, il est avéré que les tumeurs du « groupe conjonctif » qui ne contiennent que des cellules d'un seul tissu — fibromes, chondromes, ostéomes — ainsi que les lipomes sont des tumeurs bénignes.

f. Les cancers épithéliaux montrent dans leur stroma connectivo-vasculaire des particularités héréditairement fixées pour chaque variété de néoplasme et qui font penser à la participation d'éléments du stroma originel au processus créateur de la cancérisation : cancers épithéliaux à stroma fibreux très développé, à stroma colloïde, à stroma angiomateux, etc. Dans cet ordre d'idées, j'attire l'attention sur les cancers épithéliaux, notamment ceux de la peau et des muqueuses épidermiques, dans lesquels le stroma vasculo-conjonctif contient des histiocytes (ou des cellules dérivant des histiocytes). Ordinairement ces éléments ont des caractères et une répartition remarquablement fixes dans tout cas de cancer. Il y aurait lieu de rechercher si cette particularité structurale ne trouverait pas son explication dans une amphimixie de particules héréditaires entre les deux espèces cellulaires, au moment de l'accident de la cancérisation.

g. Les cancers næviques pigmentaires ont certaines propriétés restées jusqu'à présent énigmatiques, mais dont rendrait compte la théorie que j'expose dans ces pages. Le pigment (mélanine) de l'épiderme est, à l'état normal, élaboré et accumulé par des cellules spéciales, les cellules rameuses de Langhans. Ces cellules sont interposées entre les cellules

profondes de l'épiderme (cellules basales et assises profondes des cellules polyédriques), au voisinage du tissu vasculo-conjonctif du derme (ces deux tissus, épiderme et derme, contenant, en outre, les éléments du système nerveux cutané). Or, dans les cancers pigmentaires nævique, qui résultent de la malignisation de formations bénignes, les nævi, tantôt la structure est celle d'un épithélioma épidermique (les cellules épidermiques tumorales contenant dans ce cas du pigment), tantôt la structure est celle d'un sarcome fibroblastique (dont les fibroblastes tumoraux sont chargés de pigment), tantôt la structure est plus complexe et comprend des éléments nerveux. J'ai l'idée que de nouvelles recherches démontreraient que ces cancers næviques sont toujours mixtes, et résultent d'amphimixies variées entre cellules de Langhans, cellules épidermiques à tonofibrilles, fibroblastes et cellules nerveuses.

Que ce mélange, dans la même cellule, de caractères propres normalement à des espèces cellulaires distinctes soit un fait fréquent : cela est certain. Que ce soit un fait constant, donc fondamental, mais inégalement apparent dans toutes les tumeurs malignes, cela est une hypothèse qui peut être émise légitimement.

Le « dosage » des caractères associés dans ces « tumeurs mixtes » m'a paru fort inégal d'un cas à l'autre de la même espèce néoplasique, mais remarquablement constant dans un cas donné : faits qui ne permettent pas d'attribuer au hasard le conditionnement et surtout le maintien des proportions en question.

Les cellules tumorales m'ont paru subir, au cours des divisions cellulaires échelonnées éventuellement dans les « branches latérales » (*Appendice*, note 4) de l'arbre généalogique par lequel on peut représenter leur succession, une disjonction des caractères qui faisaient d'elles des éléments originellement hybrides. Cette disjonction les ramène, au terme des branches latérales, à l'état d'unispécificité ; du moins j'interprète ainsi le mélange de cellules épidermiques pures et de cellules mucipares pures, dans les parties définitivement évoluées du tissu cancéreux, au centre des lobules épithéliomateux, dans le cas des épithéliomas mixtes épidermo-mucipares du col de l'utérus.

Quelle est l'origine de la bispécificité de caractères dans les cellules des tumeurs malignes ? De telles associations de propriétés cellulaires pourraient être interprétées, très vaguement d'ailleurs, comme des effets d'un « pouvoir d'organisation » que posséderaient les cellules cancéreuses, comme les cellules normales, sur les tissus voisins : pouvoir que manifesteraient, par exemple, les cellules d'un épithélioma, en « ordonnant » d'une certaine façon les éléments vasculo-conjonctifs à leur contact et pour leurs propres besoins. Plus ordinairement, et avec plus de précision, on considère ces associations de propriétés comme témoignant d'une polyvalence normale des cellules, en vertu de quoi un tissu d'épithélioma créerait du tissu conjonctif à son contact : polyvalence toutefois latente, car, à la vérité, on ne l'observe pas dans les tissus normaux de l'individu adulte. La polyvalence des cellules-souches — propriété hypothétique et latente des cellules normales, dit-on — se révèle dans les néoplasmes malins, non dans les néoplasmes bénins ; plutôt que le réveil d'une propriété qu'on ne constaterait en aucune autre circonstance, je préfère y voir l'effet d'une amphimixie accidentelle des particules héréditaires entre cellules d'espèces distinctes, amphimixie propre au cancer et causée par les mouvements d'un microbe parasite.

Par cela, mon hypothèse rejoint la théorie du rajeunissement karyogamique, par laquelle Hallion (1899-1907), après Klebs, a tenté, non sans raisons, de donner une explication de la cancérisation.

IV. — Circonstances rendant possible ou favorisant l'altération du matériel héréditaire, qui détermine la mutation cancéreuse.

L'accident qui, je le crois, est à l'origine de la mutation cancéreuse serait impossible si certaines conditions ne se trouvaient pas réalisées au moment où le micro-parasite rencontre les cellules qu'il va dérégler.

Le micro-traumatisme cellulaire doit se produire au moment où les cellules sont en karyokinèse; je pense au stade de ce processus, la métaphase, où le matériel héréditaire est particulièrement accessible au dérèglement mécanique : alors, en effet, la membrane nucléaire

étant effacée, la chromatine est nue et déployée dans le cytoplasme.

Mon hypothèse suppose que, par ses mouvements, le micro-parasite d'une part fait perdre à une cellule une partie de ses particules héréditaires, d'autre part remplace (au moins partiellement) celles-ci par d'autres particules provenant d'une cellule d'espèce différente. Ce « quadrille de particules chromatiques », réalisant l'amphimixie de deux cellules, n'est concevable que si ces deux cellules, l'une et l'autre au même stade favorable, sont à faible distance l'une de l'autre.

Notons ici l'idée de certaines causes prédisposantes capables de jouer un rôle essentiel : *a.* la préparation des deux tissus à l'efficacité de l'accident par tout processus, local ou « diffus » (causes extérieures à l'organe considéré), augmentant le nombre des mitoses, ou bien (cas fréquent) faisant apparaître ce mode de division là où, dans l'état normal, on ne le voit jamais chez l'individu adulte ; *b.* toute altération du cours habituel de la karyokinèse (mitoses inégales, « traînantes », pluripolaires, etc.) ; *c.* toute modification, de cause locale ou générale, touchant les propriétés physico-chimiques des surfaces et des contenus des cellules, rendant celles-ci plus sensibles à l'action du micro-parasite (*), etc.

V. — Existence constante d'un stade tissulaire intermédiaire entre l'état normal et l'état cancéreux.

L'observation, chez l'homme et chez les animaux, démontre que les tumeurs malignes ne se forment habituellement pas en tissu parfaitement normal. La « malignisation » est précédée — et ceci est presque toujours très évident — par une transformation du tissu normal en tissu prédisposé au cancer. L' « état prédisposé » n'aboutit pas au cancer nécessairement ; mais, probablement dans tous les cas, le cancer est précédé par cet état spécial.

Voici quelques exemples de cette règle. Chez l'homme :

a. Les épithéliomas de la peau naissent sur des lésions bénignes, dont ils apparaissent comme la transformation : papillomes, nævi, dyskératoses diverses, inflammations de longue durée, brûlures, radio-lésions anciennes, etc. ;

b. Les épithéliomas des muqueuses et des orifices cutanés naissent sur des parties dyskératosiques, leucoplasiques, métaplasiques, etc. ;

c. Les épithéliomas des glandes naissent en des parties des canaux excréteurs (et peut-être des cavités sécrétantes) dont la structure a été modifiée par un processus chronique, etc. ;

Observations expérimentales :

d. Dans les épithéliomas de la peau consécutifs à l'action du goudron ou d'une substance cancérigène à structure chimique définie, la cancérisation proprement dite est précédée par la formation de papillomes ; les papillomes peuvent régresser, à la suite de la cessation de l'attouchement par la substance cancérigène, tant que la malignisation n'est pas commencée ; celle-ci, dans l'ensemble des bourgeons papillomateux, procède par points discontinus ;

e. Dans les expériences de Roffo (1938), les cancers gastriques du rat, causés notamment par l'ingestion d'aliments contenant du cholestérol irradié par la lumière ultra-violette, ne surviennent pas d'emblée, mais sont précédés *in situ* d'abord par des érosions, auxquelles succèdent des ulcères, enfin des papillomes ;

f. Il est très vraisemblable que, dans les cancers associés à la présence de gros parasites, ceux-ci produisent par leur contact des modifications irritatives des tissus, d'abord bénignes, mais suivies plus ou moins tardivement — et d'ailleurs inconstamment, — par la cancérisation ;

g. On peut se demander s'il n'y aurait pas des modifications précancéreuses des glandes mammaires, chez la souris, dans les familles ayant un pourcentage élevé de cancers de ces organes ; et si l'hérédité de la prédisposition à ce cancer ne porterait pas sur la structure (état précancéreux) de ces glandes.

(*) On envisage ici spécialement l'éventualité d'une modification des propriétés physico-chimiques des constituants cellulaires, créant entre ceux-ci et le microbe des tropismes et des tactismes favorables au mécanisme de la mutation (pénétration du micro-parasite dans la première cellule, captation des particules héréditaires, insémination de celles-ci dans le dispositif chromatinien de la seconde cellule).

VI. — Il y a vraisemblablement deux stades dans la perturbation accidentelle du matériel héréditaire qui conduit les cellules au cancer : le premier crée une néoformation unispécifique et bénigne ; le second transforme celle-ci en un néoplasme bispécifique et malin.

Il est donc fréquent — outrepassant les faits établis, on dirait : il est de règle générale — que le processus cancéreux comporte deux stades : le premier forme un tissu précancéreux bénin, le deuxième « malignise » ce tissu. Les considérations que j'ai développées précédemment conduisent à se demander si, par hypothèse, le même mécanisme ne rendrait pas compte de la formation : d'une part des cancers vrais, d'autre part de l'état précancéreux et des néoplasies bénignes. Les premiers, comme les seconds, seraient des mutations somatiques. Dans les deux cas, on évoque l'hypothèse d'un agent perturbateur, qui déréglerait par ses mouvements propres le mécanisme de l'hérédité cellulaire ; mais il y aurait entre les deux mutations une différence dont l'importance serait essentielle :

a. Pendant la formation de la néoplasie bénigne ou du tissu précancéreux, il ne se ferait pas de mélange de matériels héréditaires appartenant à deux cellules d'espèces distinctes ; l'agent perturbateur ne déréglerait qu'une cellule, ou bien, s'il dérègle deux cellules et réalise le mélange de leurs particules héréditaires, ces cellules seraient de même espèce ; la mutation qui en résulterait serait unispécifique, et son allure serait bénigne ;

b. Au contraire, pendant la formation du cancer proprement dit, le micro-traumatisme chromatinien intéresserait deux cellules d'espèces distinctes ; la mutation qui en résulterait serait bispécifique, et son allure serait maligne.

Lancée sur ce terrain, l'imagination peut se donner libre carrière dans l'invention des détails du processus cytologique, qui va de l'état normal à la création et à la survivance du cancer commençant. Mais, plutôt que de compliquer prématurément les premières hypothèses servant de base à la théorie qui vient d'être développée, il me paraît préférable d'attendre que des faits solidement établis fournissent de nouveaux points de départ.

Dès à présent il convient pourtant de mettre en relief la remarque que voici, relative à la fréquence — ou à la rareté — de la cancérisation, eu égard aux circonstances de sa genèse.

La pluralité des conditions, les unes indispensables, les autres simplement favorisantes, que comporte la théorie que j'ai indiquée met en évidence qu'*une grande part est dévolue au hasard dans la formation des cancers* ; et que *ceux-ci doivent être extraordinairement rares.* Ils le sont, en effet, si on compare leur nombre non point à celui des individus qui pourraient en être atteints (ces maladies sont très communes), mais à celui des cellules somatiques (infiniment nombreuses) qui composent un individu adulte, et dont beaucoup peuvent devenir l'origine d'un cancer.

Dans le même ordre d'idées, notons que le dérèglement du matériel héréditaire par les mouvements d'un micro-parasite est vraisemblablement suivi, dans un grand nombre de cas, de la mort (immédiate ou retardée) des cellules blessées : circonstance qui diminue, peut-être considérablement, la fréquence de la cancérisation effective.

VII. — Quel est l'agent capable de dérégler par ses mouvements le matériel héréditaire des cellules prédisposées ?

Dans les pages précédentes, je me suis efforcé de mettre en valeur certains arguments qui portent à croire : *a.* que tout cancer est l'aboutissant d'une mutation cellulaire somatique ou (plus vraisemblablement) de deux mutations successives ; *b.* que la mutation cancéreuse proprement dite réalise en même temps l'amphimixie de deux cellules d'espèces tissulaires distinctes ; *c.* que ces mutations sont causées par le dérèglement, de cause mécanique, des particules matérielles qui sont les supports des caractères héréditaires des cellules.

Mais quels agents possèdent les propriétés physico-chimiques et la mobilité nécessaires pour pénétrer dans les cellules et en déplacer les particules de chromatine ?

Dans les pages précédentes, j'ai admis par anticipation que l'agent perturbateur serait un micro-organisme mobile, parce que cette hypothèse m'a séduit. Mais d'autres agents mobiles sont peut-être capables d'altérer ou

de dérégler les particules de la matière héréditaire.

Peut-on incriminer les mouvements de parasites beaucoup plus gros que les cellules? Tels seraient : le *demodex* rencontré par Borrel dans les glandes sébacées de l'homme, la *filaire* dont ce même savant a observé le cheminement dans le tissu conjonctif de la souris, et auxquels il a attribué un rôle dans la production du cancer de la mamelle, dont est si fréquemment atteint cet animal. Mais, tout en retenant comme plausible l'effet d'irritation chronique dû à ces parasites et qui préparerait les tissus pour la cancérisation, je ferai remarquer que l'effet mutationnel causé par les mouvements de l'acarien ou du ver, en admettant que cet effet existe, ne s'appliquerait qu'à très peu d'espèces et de localisations du cancer, et que par conséquent on ne saurait attribuer à la mobilité de ces gros parasites une signification étendue, encore moins une signification générale.

Le rôle d'agresseur appartiendrait-il aux leucocytes migrateurs? Cette hypothèse a été émise par Klebs, qui (sauf erreur de ma part) admettait en outre le mélange des chromatines du leucocyte et de la cellule rencontrée par celui-ci. C'est un fait qu'on rencontre souvent des leucocytes à noyau polymorphe en cours de cheminement entre les cellules des tissus normaux, des tissus précancéreux et des tissus cancéreux eux-mêmes. On peut constater des traces, marquant le passage d'un polynucléaire dans les cellules de l'épiderme, au voisinage d'un lieu d'inflammation chronique. Je ne repousse pas *a priori* l'idée que, si les conditions favorables se trouvent réunies, un leucocyte migrateur soit capable de pénétrer dans deux cellules voisines, en mitose, et d'en dérégler le dispositif chromatique. Toutefois le leucocyte migrateur est normal, universel, tandis que la mutation cancéreuse est, vu le nombre immense des cellules cancérisables, exceptionnelle.

Mais l'hypothèse d'après laquelle des *micro-organismes spiralés seraient les agents habituels des mutations cellulaires somatiques que nous envisageons* me paraît la plus séduisante. Voici des faits et des arguments en sa faveur :

a. Certains spirilles ont, par leurs mouvements, une puissance mécanique considérable. A quiconque en douterait, je recommande d'examiner, avec un microscope muni d'un condensateur pour fond noir, un tissu vivant infesté de spirilles commensaux ; un bon exemple en est donné par les glandes gastriques du chien ou du chat, qui servent à l'état normal d'habitat à des spirilles (Regaud, 1909). En voyant ces vrilles microbiennes filer très rapidement dans les canalicules excréteurs des glandes, bousculer les cellules, déprimer leur surface, on ne doute guère de leur aptitude à pénétrer dans les corps cellulaires et les noyaux. Nyka m'a fait constater la présence de tréponèmes dans des noyaux cellulaires appartenant au tissu des ganglions lymphatiques, chez le lapin infesté de syphilis expérimentale.

b. L'infestation de l'organisme par des spirochètes ou des spirilles est extrêmement commune, chez l'homme aussi bien que chez les animaux domestiques et sauvages. Il est de ces spirochétoses et de ces spirilloses qui créent de véritables maladies (par exemple, chez l'homme, la syphilis, la spirochétose ictéro-hémorragique), ou qui compliquent manifestement une lésion locale (par exemple, les condylomes de la région ano-génitale [Favre] ; encore admettrais-je volontiers avec cet auteur que les spirochètes ne sont pas étrangers à la genèse de cette tumeur bénigne). Mais, beaucoup plus souvent, les infestations spirillaires sont inapparentes, et constituent des commensalismes ou des symbioses. Citons : les spirilloses buccales de l'homme, entretenues par des lésions dentaires et certains états anormaux chroniques de la muqueuse ; les infestations à spirilles du contenu de l'estomac et de l'intestin, qui ne donnent lieu à des troubles digestifs qu'épisodiquement ; diverses spirilloses locales (exemple : vaginite et cervicométrite à spirilles), qui semblent n'être que des colonisations à partir de l'infestation du tube digestif, avec association de microbes divers ; chez le chien et le chat normaux, la spirillose des glandes gastriques ; dans les tissus du rat et de la souris, la spirillose interstitielle (tissu conjonctif), et celle des canaux glandulaires décrite par Borrel (1905) chez la souris, et facilement constatable dans les tumeurs spontanées de ces rongeurs, etc. Aucune espèce parmi les animaux mammifères ne paraît être exempte de ces infestations spirillaires, dont beaucoup ne semblent pas avoir de consé-

quences pathogènes et dont les microbes ne suscitent ordinairement dans les tissus de leur hôte habituel aucune réaction inflammatoire.

Il n'y a aucune vraisemblance que n'importe quelle espèce de spirille soit apte à créer, chez n'importe quelle espèce animale, un cancer de n'importe quel tissu. Je pense, au contraire, qu'il doit exister des relations assez étroites entre l'espèce animale, l'espèce micro-parasitaire et l'espèce tissulaire du cancer.

c. La syphilis fournit un argument clinique en faveur de la théorie d'après laquelle des cancers pourraient être causés par des spirochètes. On sait, en effet, que l'incidence du cancer en général chez l'homme est notablement augmentée par l'existence d'une syphilis ancienne (voy., entre beaucoup d'autres, les publications de Touraine sur ce sujet).

d. Les micro-organismes spiralés qui habitent normalement un tissu ou une cavité organique (tel est le cas de ceux qu'on trouve dans les glandes gastriques du chien et du chat) seraient, je pense, capables de créer sur place la mutation cancéreuse, si toutes les conditions locales nécessaires à la réussite de cet accident sont préalablement réalisées. Il en est très probablement ainsi dans la formation des cancers de l'estomac du rat, produits expérimentalement par Roffo (1938) à la suite de l'alimeutation longtemps prolongée par des aliments contenant du cholestérol irradié ou des graisses cuites : encore faut-il vérifier, dans cette espèce animale, l'infestation des glandes gastriques par les spirilles, ce qui, à ma connaissance, n'a pas été fait. Reconnaissons toutefois, par l'exemple du chien et du chat, l'insuffisance absolue de la spirillose locale à déterminer la cancérisation, tant que les autres conditions nécessaires n'existent pas.

Les mêmes considérations sont valables pour toute autre infestation spirillaire locale.

e. Aussi bien toute infestation spirillaire locale et permanente a surtout, à mon avis, la valeur d'un réservoir, d'un gîte de parasites, pour l'exportation vers une ou plusieurs parties quelconques de l'organisme. De leur localisation « de base », quelle qu'elle soit, les spirilles coloniseraient temporairement divers tissus, et créeraient les mutations précancéreuse et cancéreuse dans le tissu prédisposé. On imagine que le passage des spirilles depuis leur gîte habituel jusqu'au lieu où se développera peut-être le cancer peut s'effectuer de plusieurs manières ; les deux principales seraient : *a.* la coutamination de proche en proche des téguments et des conduits excréteurs des glandes qui s'ouvrent à leurs surfaces ; *b.* l'entrée des spirilles dans le sang par effraction et leur transport par la circulation.

La cancérisation serait donc, en définitive, le résultat de l'intervention de facteurs multiples, dont plusieurs doivent être indispensablement associés. Ainsi en est-il de la déflagration d'un explosif : elle exige non seulement la présence de celui-ci, mais encore l'action d'un facteur déterminant, choc, chaleur, réaction chimique, etc.

DEUXIÈME PARTIE

PROJETS DE RECHERCHES ET DE VÉRIFICATIONS

On imagine facilement un abondant programme de recherches et d'expériences, destinées à vérifier la théorie que je viens d'exposer.

VIII. — Histologie et cytologie.

1. **Division cellulaire : mécanismes de la reproduction et de l'hérédité dans les cellules somatiques.** — J'ai admis que la perturbation cellulaire accidentelle qui cause la cancérisation a lieu pendant la karyokinèse. Or, la division karyokinétique est très inégalement fréquente dans les divers tissus de l'organisme adulte, et cette inégalité n'a aucun rapport avec la fréquence des cancers. On ne constate, plus ou moins abondamment, la division karyokinétique que dans certains des tissus normaux qui conservent indéfiniment le pouvoir de s'accroître et de se renouveler — exemples : épidermes, tissus hématopoiétiques et leucocytopoiétiques, épithélium séminal (*Appendice*, note 5) — ; et encore le petit nombre des karyokinèses que l'on peut observer dans la couche génératrice d'un épiderme normal contraste étonnamment avec le nombre considérable des cellules de ce même épiderme qui, transformées en squames, se détachent sans cesse à la surface ; dans ce

cas, l'usure ne paraît pas compensée par la division karyokinétique ; on doit donc supposer que l'amitose (difficile à constater) prédomine ici de beaucoup sur la division karyokinétique. Pour les autres tissus qui, doués ou non de renouvellement ou d'accroissement, ne montrent pas de karyokinèses à l'état normal et chez l'adulte (exemples : beaucoup de tissus glandulaires, les tissus conjonctifs, musculaires, nerveux...), le maintien de l'hypothèse d'après laquelle l'état de karyokinèse serait nécessaire à la cancérisation nous a porté à considérer comme indispensable l'existence d'une phase anormale, précancéreuse, au cours de laquelle et par l'effet de circonstances spéciales se produiraient des divisions karyokinétiques ; et cette supposition se trouve d'accord avec les faits, car il n'apparaît guère de cancers (peut-être même n'en apparaît-il jamais) dans des tissus strictement normaux.

On comprend, sans qu'il soit besoin d'insister, que toutes les recherches sur le renouvellement des tissus normaux et la division cellulaire, sur la signification respective (encore si obscure) des modes de la division, sur les particules (gênes) qui sont les supports de l'hérédité, sur la spécificité cellulaire, etc., importent à la connaissance de la pathogénie des cancers : ainsi se justifierait cette opinion, souvent émise, que la solution de ce problème se trouvera peut-être dans les progrès de la cytologie normale et expérimentale.

2. **Structure fine des tissus précancéreux et des cancers débutants.** — Les recherches de cette sorte me paraissent importantes, parce que je pense qu'elles permettront de saisir à son début l'acquisition par les tissus cancéreux de leurs caractères essentiels.

A. Les lésions précancéreuses et les cancers débutants qui me paraissent les plus favorables à l'étude projetée sont en premier lieu des lésions de la peau. On doit étudier les lésions spontanées de l'homme et les lésions provoquées chez les animaux (*).

Chez l'homme : il me semble utile notamment d'étudier de nouveau les cas où, à distance d'un épithélioma certain de la peau de la face, il existe une ou plusieurs parties dyskératosiques, faisant présumer le développement prochain de cancers multiples successifs.

Chez les animaux, notamment chez la souris et le lapin, les lésions cutanées provoquées par le goudron et les autres substances cancérigènes me paraissent devoir faire l'objet de nouvelles recherches histologiques.

Parmi les points qui me paraissent mériter une attention particulière, je mentionnerai :

La précision plus grande à apporter à la connaissance des caractères cytologiques des tissus précancéreux (épiderme, glandes et bulbes pileux, modifiés);

La présence de karyokinèses en des tissus où elles sont normalement rares (épiderme), ou bien d'où elles sont ordinairement absentes (glandes, bulbes pileux) ;

L'absence initiale de cellules à caractères mixtes (unispécificité du tissu précancéreux) ; l'apparition de la bispécificité après la cancérisation (**) ;

La constatation de spirilles dans les lésions précancéreuses et les lésions de cancer débutant de la peau, et dans les parties voisines de ces lésions (notamment dans le contenu et la paroi des follicules pilo-sébacés, dans les glandes sébacées et sudoripares, dans l'épiderme hyperplasié, chez l'homme ; dans les lésions produites par le goudron, chez les animaux) ;

L'étude histologique et cytologique des premières formations décelables au microscope comme cancer débutant, afin de parvenir à déterminer les caractères initiaux du tissu cancéreux et peut-être le mécanisme de leur acquisition.

B. Reprendre et pousser minutieusement l'étude histologique des tissus des glandes mammaires chez la souris (en comparant leurs structures, d'une part chez les femelles appartenant à une famille fertile en adéno-carcinomes de ces glandes, d'autre part chez les femelles appartenant à une famille où ces cancers sont rares) me paraît un sujet impor-

(*) Je n'oublie pas que cette question est loin d'être neuve, tant en histopathologie humaine qu'en histopathologie expérimentale ; mais le sujet, envisagé du point de vue des hypothèses que j'ai formulées, me paraît encore fertile.

(**) Le mélange de cellules à caractères glandulaires ou pilaires avec des cellules à caractères épidermiques dans les épithéliomas est un fait à rechercher par l'emploi de méthodes cytologiques spéciales. La formation d'un tissu conjonctif particulier (comparable à celui des « cylindromes »), qui accompagne le tissu épithélial dans certains épithéliomas de la peau, est peut-être aussi un signe de bispécificité.

tant. On s'attachera à la définition et à la recherche de l'état précancéreux et du cancer débutant. Les individus choisis pour être comparés seront aux mêmes stades du cycle génital, afin de ne pas prendre pour des altérations pathologiques ce qui ne serait que changements normaux alternants. L'attention se portera sur les acini et sur les canaux excréteurs de tous ordres, aussi sur le tissu conjonctif. La cause de la bispécificité du cancer commençant sera cherchée dans l'amphimixie des cellules des canaux galactophores avec les cellules épidermiques ; et aussi dans l'amphimixie des cellules épithéliales des acini avec les cellules vasculo-conjonctives. Souvent, en effet, les adéno-carcinomes mammaires de la souris montrent des nodules de cellules épidermoïdes, et plus souvent encore elles ont un stroma conjouctif angiomateux.

Cet objet d'étude reçoit une importance exceptionnelle : d'une part de l'hérédité, à laquelle on attribue un rôle essentiel dans la genèse des adéno-carcinomes mammaires de la souris ; d'autre part de la fréquence de l'infestation spirillaire chez la souris, les spirilles habitant le tube digestif, le tissu conjonctif et les glandes mammaires, cancéreuses ou non.

C. Des recherches analogues devraient être entreprises avec les divers cancers qu'on réussit à produire chez les petits animaux, notamment chez le rat. J'en mentionnerai spécialement deux : *a.* le sarcome qui se développe dans le péritoine et le foie des rats, autour des vésicules vermineuses de *Tænia crassicollis* ; *b.* les tumeurs (généralement des adéno-carcinomes) dont Roffo a réussi à provoquer le développement dans la muqueuse gastrique des rats nourris pendant longtemps avec des aliments contenant sous diverses formes de la cholestérine irradiée par la lumière ultraviolette.

Ce dernier objet d'étude (*b*) me paraît particulièrement important. On sait, en effet, que l'adéno-carcinome gastrique du rat apparaît tardivement (après plusieurs mois d'alimentation cancérigène) et succède à une série de lésions (érosion, ulcère, papillome), dont l'étude histologique minutieuse mettrait sans doute en évidence les phénomènes cytologiques précédant et accompagnant la cancérisation proprement dite.

3. **Structure fine des cancers avérés.** — A. **Division karyokinétique dans les tissus des cancers.** — Beaucoup de chercheurs ont étudié la karyokinèse dans les tumeurs malignes, et se sont spécialement attachés, depuis Boveri, à décrire les mitoses anormales (multipolaires, inégales, traînantes, abortives...) qu'on y rencontre fréquemment. Quelle est la signification de ces anomalies ? et faut-il les rattacher à la pathogénie de la cancérisation ? Remarquons tout d'abord ce fait important : ces anomalies de la karyokinèse ne portent pas sur des cellules non encore cancérisées, mais sur des cellules qui sont incontestablement cancéreuses et qui sont les descendants lointains de la cellule initialement malignisée. Ces anomalies sont donc des *effets* plus ou moins indirects de la cancérisation ; mais on peut penser qu'elles n'ont rien de commun avec la *cause* de ce phénomène. Elles sont d'ailleurs très inégalement fréquentes selon les variétés et même selon les cas, dans la même espèce de tissu néoplasique. Il m'a paru qu'elles portent non point sur les cellules-souches du tissu cancéreux, mais sur les lignées latérales.

Les figures de mitose qui révéleront peut-être des faits nouveaux relatifs au mécanisme de la cancérisation sont celles que l'on rencontre dans les tissus précancéreux.

B. **Constance du monomorphisme structural.** — Je renvoie à ce que j'ai dit de ce phénomène. Il me paraît avoir une importance capitale, en raison de ce qu'il constitue un argument puissant en faveur de l'origine unicellulaire de tout cas de cancer. Mais on ne saurait le démontrer avec trop de certitude, par la multiplication des faits d'observation.

C. **Constance et fixité de la dédifférenciation.** — Au cours de l'évolution d'un cancer, la dédifférenciation du tissu nouveau par rapport au tissu normal originel se montre comme un phénomène irréversible. Mais se maintient-elle au même degré, ou bien peut-elle progresser, d'un point à l'autre, ou d'une localisation à une autre, dans le même cas ? Dans cet ordre d'idées, on imagine comme une recherche importante la comparaison des structures, par exemple d'épithéliomas épidermoïdes, d'une part dans les lésions primaires et, d'autre part, dans les adénopathies secondaires. Toutefois il sera nécessaire d'éviter certaines erreurs d'interprétation relatives à

des particularités locales et pour ainsi dire épisodiques. On a remarqué notamment que dans les adénopathies fermées l'épithélioma épidermoïde développe fréquemment des amas très étendus de cellules cornées ; ces amas n'existent pas avec le même développement dans la localisation primaire. Cette différence ne signifie pas que le tissu cancéreux du ganglion est plus différencié que celui de la localisation primaire ; elle marque seulement que l'élimination des cellules cornées, soit par résorption interstitielle, soit par l'ulcération extérieure du tissu, est beaucoup plus active dans la localisation primaire que dans la tumeur ganglionnaire.

D. **La bispécificité des tissus cancéreux est-elle, ou non, un phénomène constant ?** — Je rappelle que la fréquence des cancers à caractères mixtes, jusqu'ici décrits, me fait penser que la bi-spécificité originelle est un caractère constant des tissus cancéreux proprement dits ; et que ce caractère suscite l'hypothèse d'un mélange des particules héréditaires de deux cellules d'espèces distinctes pendant l'accident de la cancérisation. Il reste à démontrer cette constance, par une étude histologique persévérante et méthodique. Cette étude nécessite l'application aux tissus néoplasiques des méthodes de coloration de l'histologie et de la cytologie normales, afin de mettre en évidence les détails structuraux caractéristiques (produits de sécrétion, édifications intracellulaires et extracellulaires, etc.).

Je signale ici les objets d'étude suivants :

Tumeurs épithéliales : *a*. présence de deux espèces de cellules épithéliales dans le même tissu néoplasique (cellules épidermoïdes et cellules épithéliales à mucus, cellules épidermoïdes et cellules sébacées ou sudoripares, cellules épidermoïdes à tonofibrilles et cellules à pigment, etc.) ; *b*. édification d'un tissu conjonctif particulier au contact du tissu épithélial proprement dit ou mêlé à ce dernier (tumeurs « mixtes », fibro-épithéliomes, épithélio-sarcomes, nævo-cancers à structure de sarcomes pigmentaires, épithéliomas à stroma colloïde, etc.) ;

Tumeurs du groupe mésenchymateux : étudier spécialement les tumeurs mixtes du groupe des sarcomes, où l'on trouve mélangés des caractères propres aux tissus conjonctifs proprement dits (ostéo-cartilagineux, musculaire strié etc.), les fibro-schwannomes, les neuro-fibromes, etc.

IX. — Recherches microbiologiques.

D'après l'hypothèse que j'ai formulée précédemment, les accidents qui déterminent les mutations cancéreuses et peut-être aussi les mutations bénignes précancéreuses consisteraient en des micro-traumatismes cellulaires, et ceux-ci résulteraient de la rencontre d'un spirille avec une ou successivement avec deux cellules en karyokinèse. La confirmation ou l'infirmation de cette hypothèse dépend étroitement — cela est évident — de travaux d'ordre microbiologique.

1. **Recherche des « stations primaires » de spirilles dans l'organisme, chez l'homme et chez les animaux.** — On imagine comme un fait vraisemblable que les spirochètes habitant l'organisme d'une espèce animale ne sont pas disséminés à tout moment dans des parties quelconques du corps et encore moins dans la totalité de celui-ci, mais plutôt localisés dans un organe déterminé, d'où, sous l'influence de causes à préciser, ils émigrent, se répandent dans l'organisme, colonisent en certains points. J'appelle « stations primaires » les localisations habitées en permanence par des spirochètes ; il s'agit là généralement d'infestations inapparentes.

La partie du corps qui est « station primaire de spirilles » peut devenir le siège du développement d'un cancer lorsque s'y développent les conditions nécessaires à la cancérisation qui constituent l'état précancéreux. Mais un point quelconque de l'organisme, où le microparasite ne se trouve qu'en passant, peut être aussi bien cancérisé si toutefois les conditions nécessaires à cet accident y sont réunies.

La muqueuse gastrique du chien et du chat, où j'ai découvert (1909) la présence de spirilles à l'état normal, constituant une infestation inapparente, est sans doute une station primaire, d'où les spirilles peuvent émigrer en des points quelconques du corps. Il me paraît essentiel d'étendre la recherche à beaucoup d'autres espèces d'animaux de tous ordres, dans l'espoir de démontrer ce fait capital : que la spirillose gastrique est une infestation inapparente très commune de

l'homme et d'un grand nombre d'animaux domestiques et sauvages (Voy. la littérature déjà existante sur ce sujet.)

Il y a lieu de rechercher la présence de spirilles en d'autres parties du tube digestif (notamment dans le cæcum, le côlon, le rectum), non seulement dans le contenu intestinal, mais aussi dans les glandes.

Chez l'homme, la spirillose buccale, si commune chez les sujets porteurs de lésions dentaires, mais existant aussi en l'absence de celles-ci (notamment dans les états villeux de la muqueuse linguale), constitue une « station primaire ».

2. **Recherche des spirilles dans les lésions précancéreuses et dans les cancers au début.** — J'ai moi-même trouvé des spirilles : dans des plaques leucoplasiques buccales, chez des sujets à denture saine ou totalement absente ; dans le produit de raclage de petits épithéliomas du rectum ; dans les produits de raclage des métrites cervicales chroniques et les cancers débutants du col utérin. Je crois qu'il serait important d'étendre la même recherche à toutes sortes de cancers accessibles (suc des épithéliomas de la peau, suc obtenu de cancers du sein au moyen de l'aspiration par le mamelon, etc.).

Une objection se présente : dans les cas où les recherches faites pour trouver des spirilles dans les lésions précancéreuses et les cancers (même au début) seront positives, on dira qu'il s'agit là d'une infection secondaire, sans rapport avec la pathogénie de la cancérisation. Il est donc évident que des recherches de ce genre, même apportant des résultats positifs, ne sont que des éléments provisoires de preuves.

Les méthodes appropriées aux recherches dont il vient d'être question sont : l'observation des liquides et des produits de raclage à l'état frais, au moyen du microscope à fond noir ; l'examen de coupes histologiques de tissus, colorées par un procédé à l'argent réduit ou par l'hématoxyline ferrique (après chromisation, par le procédé que j'ai indiqué en 1909).

3. **Identification et culture de micro-organismes spiralés.** — J'ai déjà dit que, à mon avis, n'importe quelle espèce de spirochète, vivant en parasite chez n'importe quel animal, n'est pas apte à déterminer n'importe quel cancer. Cette opinion a pour corollaire la nécessité de procéder, en expérimentation, par la mise en œuvre de la technique microbiologique la plus rigoureuse.

Il faut donc travailler à l'obtention de cultures pures de toutes les espèces de spirochètes existant chez les animaux utilisés expérimentalement. Nul n'ignore que cela est difficile, mais que de grands progrès ont été faits récemment dans ce sujet.

X. — Recherches dans l'ordre expérimental. Modification des taux de la cancérisation spontanée et de la cancérisation provoquée, chez les animaux, par la création et par la suppression de l'infestation spirillaire.

1. **Aptitude au cancer, déterminée par la création d'une infestation spirillaire, chez des animaux jusqu'alors indemnes de cancer et de spirillose.** — L'idée de telles expériences se présente avec un caractère théorique. Elles se heurtent actuellement à des inconnues et à des difficultés : il faut d'abord trouver des animaux dont l'espèce ou la souche soit indemne de cancer, ou du moins chez lesquels les cancers spontanés soient rares ; il faut ensuite avoir la certitude que ces mêmes animaux sont indemnes de spirillose ; il faut encore créer l'état précancéreux dans un organe ou un tissu choisi ; il faut enfin trouver une espèce ou variété de spirille apte à vivre en symbiose avec les animaux choisis pour l'expérience (*Appendice*, note 6). Tout cela n'est pas impossible, mais reste à réaliser.

2. **Taux de la cancérisation** (spontanée ou provoquée) **diminué, par la suppression de l'infestation spirillaire.** — Des expériences de cette sorte seraient rendues réalisables s'il était possible de guérir les infestations spirillaires au moyen des médicaments spirillicides que nous possédons. Supposons résolu ce premier et fondamental problème de la guérison radicale des infestations spirillaires chez les animaux.

A. Expériences sur les cancers spontanés, exemple : adéno-carcinome mammaire de la souris. On possède des souches de souris, patiemment sélectionnées dans lesquelles le taux de l'épithélioma spontané des mamelles est à peu près fixe, et varie de 3 p. 100 à

70 p. 100 (dans l'élevage de Mme Dobrovolskaia-Zavadskaia à l'Institut du Radium de Paris). Maud Slye a obtenu des souches où l'incidence de ce cancer serait nulle, et d'autres où elle serait de 100 p. 100. Le cancer spontané n'atteint à l'état normal que les femelles. L'obtention de familles plus ou moins fertiles en cancers, ou bien dans lesquelles il n'en apparaît que peu ou point, est en rapport avec l'hérédité, et beaucoup d'auteurs admettent que les taux de cancérisation sont réglés par les lois de Mendel.

Ces faits étant rappelés, des expériences en vue de déterminer si les spirilles (qui sont très communs, peut-être constants, chez les souris des élevages de laboratoire) jouent ou ne jouent pas un rôle dans la cancérisation sont aisées à imaginer. Soit deux lots de souris femelles, appartenant à la même famille fertile en cancer, et dont le taux de cancérisation est connu. L'un de ces lots servira de témoin. L'autre lot est élevé dans les mêmes conditions que le premier, mais l'infestation spirillaire, intestinale et interstitielle, est supprimée par un traitement spirillicide efficace, commencé en bas âge et poursuivi au delà de l'âge moyen du cancer : après la mort spontanée de toutes les souris, la comparaison des taux du cancer dans les deux lots permettra de présumer le rôle ou l'absence de rôle des spirilles dans la cancérisation, fournissant ainsi une orientation précise et précieuse vers d'autres expériences.

Tout cancer spontané — autre exemple : le lymphadénome de la souris — peut servir à des expériences analogues.

B. Expériences sur les cancers provoqués. Des expériences semblables pourraient être réalisées, plus facilement encore que la précédente, sur les animaux à cancers provoqués.

a. L'épithélioma cutané causé par le goudron, chez la souris et le lapin, est facile à réaliser l'expérience proposée et se passe d'explications (*) ;

b. L'adéno-carcinome gastrique et les sarcomes viscéraux, obtenus par Roffo chez des rats aux aliments desquels avaient été ajoutés pendant longtemps soit de la cholestérine, soit du jaune d'œuf, soit des graisses, l'un ou l'autre de ces aliments ayant été au préalable traité par l'irradiation à la lumière ultraviolette, pourront servir d'objets expérimentaux très intéressants. Il faudra d'abord vérifier si la muqueuse gastrique des rats, particulièrement dans l'élevage fournissant les individus mis en expérience, constitue une « station primaire de spirilles » ; dans l'affirmative, on devra ensuite s'efforcer — cela est supposé possible — de faire disparaître ces microbes avant le début de l'alimentation cancérigène, puis de maintenir ultérieurement leur exclusion par un traitement spirillicide approprié ; enfin on reprendra l'expérience même de Roffo, en comparant les résultats chez des animaux faisant partie de lots différents (rats reconnus porteurs de spirilles et restant sans traitement spirillicide ni alimentation cancérigène ; rats reconnus porteurs de spirilles, n'ayant pas reçu de traitement spirillicide, mais recevant une alimentation cancérigène ; rats débarrassés de la spirillose et recevant une alimentation normale ; rats débarrassés de la spirillose et recevant une alimentation cancérigène) ;

c. Le sarcome péritonéal et hépatique développé chez le rat au contact des vésicules hydatiques de *Tænia crassicollis* fournit un objet d'études intéressant. Le tænia adulte habite l'intestin du chat. Les anneaux mûrs et contenant les œufs sont éliminés avec les fèces, et contaminent éventuellement la nourriture de rats. Parvenus dans l'intestin du rat, les œufs du tænia y commencent leur développement, puis les embryons perforent la paroi intestinale et arrivent dans le péritoine ou le foie. Le chat, ingérant les viscères d'un rat porteur de kystes vermineux, devient l'hôte de *Tænia crassicollis*, — et ainsi de suite. Or, il arrive assez souvent qu'autour des vésicules logeant les embryons du ver, dans le péritoine ou le foie du rat, un sarcome se forme : assez souvent, mais pas toujours. Borrel considérait déjà les embryons du ver comme les vecteurs d'un microbe inconnu, qu'ils entraîneraient hors de l'intestin ; ce microbe déterminerait la cancérisation. Bullock et Curtiss ont réussi

(*) VLÈS, DE COULON et UGO (1934) ont fait connaître ceci : des souris ont été traitées par attouchements de la peau au goudron ; après développement du cancer, celui-ci est excisé, puis l'animal subit un traitement prolongé par le stovarsol sodique (en ingestion, 10 milligrammes par jour). Les auteurs ont obtenu un allongement considérable de la survie, sans métastase. Les raisons qui les ont incités à cette thérapeutique n'ont rien de commun avec mon hypothèse sur le rôle cancérigène des spirilles.

à reproduire expérimentalement le sarcome, en utilisant le cycle chat-rat-chat. Mais ils n'ont pas obtenu la constance du cancer. Il est logique de supposer que la formation ou la non-formation du cancer dépend de la présence ou de l'absence du microbe autour des embryons du tænia. J'émets l'hypothèse que le microbe inconnu est un spirille, habitant le tube digestif du rat. On imagine aisément l'expérience, très comparable à celle proposée ci-dessus (*b*), destinée à mettre en évidence le rôle hypothétique d'un spirille dans la pathogénie du sarcome du *Tænia crassicollis*. Mais la suppression des infestations spirillaires par des médications appropriées, chez les animaux destinés aux expériences dont il vient d'être question, et le contrôle de l'absence des spirilles pendant très longtemps restent (du moins, je le pense) des problèmes à résoudre.

XI. — Tentatives de cancérisation sur des tissus cultivés « in vitro ».

Si tant est que les conditions biologiques et techniques, qui sont nécessaires à leur succès, soient d'ores et déjà réalisables ou puissent être un jour réalisées, les expériences de cancérisation, entreprises en partant de mes hypothèses, sur des tissus explantés et cultivés *in vitro*, présenteraient le maximum de clarté.

Cultiver en association étroite deux tissus distincts (deux tissus épithéliaux, un tissu épithélial et un tissu vasculo-conjonctif...) provenant du même individu, les repiquer en séries plus ou moins longues ; contaminer la culture mixte par une espèce de spirochète (exemple : tréponème de la syphilis humaine, tréponème du lapin, spirille cultivable vivant en symbiose avec l'espèce animale — rat, souris, poule, etc. — qui a fourni les tissus) ; pour vérifier la cancérisation, inoculer en temps opportun des fragments de la culture mixte contaminée à des individus de l'espèce animale déjà choisie, faire varier les facteurs de l'expérience en tenant compte des indications fournies par l'observation..., tel est le schéma de l'expérience réduite à sa conception la plus simple. Il est à remarquer d'abord que les karyokinèses sont présentes en règle générale dans les tissus en culture, et que ce fait rendrait peut-être inutile la réalisation d'un stade spécial de précancérisation ; ensuite qu'il est possible de léser les tissus en culture, et notamment d'altérer leurs mitoses, sans les tuer, par le moyen de faibles doses de rayons X ou de rayons de radium.

Mais, derrière ce schéma, il y a beaucoup de problèmes à résoudre et de difficultés à surmonter. Mon incompétence en matière de technique de la culture des tissus m'interdit de pousser plus loin la suggestion dans cet ordre de recherches.

Résumé.

1. — *L'auteur s'est rallié à l'opinion d'après laquelle les néoplasmes malins seraient les résultats de mutations subies par des cellules somatiques. Le phénomène essentiel d'une telle mutation est un accident brusque, atteignant le noyau d'une cellule prédisposée. Cet accident fait de la cellule, si elle survit au micro-traumatisme, la souche unique du tissu néoformé.*

L'auteur ajoute à cette théorie ce complément : l'accident cellulaire qui crée la cancérisation est accompagné du mélange de particules héréditaires appartenant à deux cellules d'espèces tissulaires distinctes (amphimixie), d'où cette conséquence que la cellule cancéreuse initiale et ses descendants ont des caractères bispécifiques.

Si un néoplasme malin se formait par cancérisation simultanée d'un grand nombre de cellules du même tissu ou du même organe, toutes les variétés structurales de la même espèce de tissu cancéreux se trouveraient mélangées dans la tumeur (polymorphisme structural) ; ce qui ne se voit jamais. Le monomorphisme structural précis et constant dans tout cas de néoplasme malin est donc un argument puissant en faveur de l'origine unicellulaire (ou bicellulaire, par amphimixie) des cancers. Le monomorphisme structural est, en outre, incompatible avec toute théorie d'après laquelle le cancer relèverait essentiellement d'une cause générale (ou diffuse dans l'organisme).

2. — *L'auteur suppose que l'accident qui déclenche la cancérisation est de nature mécanique. Dans un tissu préparé (phase précancéreuse), cet accident est réalisé par la rencontre d'un micro-parasite mobile avec deux cellules se trouvant au même stade favorable de la karyokinèse. Le spirille, que l'auteur considère comme l'agent de la cancérisation, n'aurait que le rôle bref de « fauteur d'un micro-traumatisme cellulaire ».*

3. — *Le principal argument de fait en faveur du mélange des matériels héréditaires de deux cellules d'espèces tissulaires distinctes, au moment de la cancérisation, est celui-ci : dans beaucoup de tissus de néoplasmes malins, peut-être dans tous, on trouve des attributs appartenant à deux tissus différents, fait qu'on ne rencontre ni dans les tissus normaux, ni dans ceux des néoplasmes bénins. Parfois on surprend la coexistence de ces attributs dans le même corps cellulaire. L'auteur cite des exemples de tels mélanges (épithéliomas épidermo-mucipares, épithélio-sarcomes, tumeurs mixtes des glandes salivaires, sarcomes mixtes,*

peut-être épithéliomas à stroma vasculo-conjonctif spécial, tumeurs malignes nœviques, etc.). Le dosage des deux caractères associés est inégal d'un cas à l'autre; mais il est remarquablement constant dans tout cas donné, ce qui élimine le rôle exclusif du hasard.

La bispécificité des caractères cytologiques des tumeurs malignes est attribuée par l'auteur au mélange des caractères héréditaires de deux cellules (amphimixie, fécondation) pendant l'accident de la cancérisation: par quoi la théorie de l'auteur se rencontre avec celle du « rajeunissement karyogamique », déjà formulée par Hallion.

4. — *Diverses circonstances rendent possible le micro-traumatisme, ou favorisent son efficacité cancérigène: l'état de karyokinèse au stade de la métaphase, le voisinage de deux cellules d'espèces tissulaires distinctes et rencontrées par le microbe au même stade favorable de la division. La phase précancéreuse réalise la préparation nécessaire des tissus, notamment en donnant lieu aux divisions karyokinétiques (normalement absentes, ou rares). Pendant cette phase, l'état physico-chimique du cytoplasme se modifierait dans un sens favorable à la pénétration du microbe.*

5. — *L'observation démontre que les tumeurs malignes ne se forment pas en tissus sains. La « malignisation » est précédée par la transformation du tissu normal en tissu prédisposé au cancer. L'auteur rappelle des exemples de cette règle, chez l'homme et chez les animaux.*

6. — *L'auteur admet qu'à partir du tissu normal qui est l'origine du cancer la malformation cellulaire ou la mutation s'établit par deux degrés successifs: le premier degré fait passer un tissu de l'état normal à l'état précancéreux; le deuxième degré transforme une cellule du tissu précancéreux (jusqu'alors unispécifique) en cellule désormais cancéreuse, bispécifique, par addition à cette cellule de particules matérielles héréditaires provenant d'une cellule d'une autre espèce tissulaire.*

Le cancer, fréquent si l'on considère le nombre des individus chez lesquels il survient, est extrêmement rare eu égard au nombre énorme des cellules cancérisables. Il est d'ailleurs à présumer que beaucoup des cellules qui ont subi le micro-traumatisme cancérigène ne survivent pas à cet accident.

7. — *L'auteur a émis l'hypothèse que les agents déterminant le micro-traumatisme cellulaire, qui est d'après lui à l'origine de la cancérisation, seraient des micro-organismes du groupe des spirilles. Il présente comme favorables à cette hypothèse les faits suivants: la puissance mécanique considérable de beaucoup de ces microbes, l'extrême fréquence de l'infestation des organismes animaux par des micro-organismes spiralés, qui n'y déterminent que des infections ordinairement inapparentes, — l'existence fréquente chez les animaux de « stations primaires de spirilles », gîtes d'où ces microbes colonisent épisodiquement dans le reste de l'organisme. L'observation clinique, dans l'espèce humaine, montre le rôle important de la syphilis dans l'étiologie des cancers.*

L'auteur admet qu'il y a probablement des relations étroites entre l'espèce animale cancérisable, l'espèce du parasite et l'espèce tissulaire du cancer.

Le cancer serait le résultat de l'action concordante de facteurs multiples, dont plusieurs doivent être obligatoirement associés dans chaque cas.

8. — *Dans la seconde et dernière partie de son exposé, l'auteur indique des projets d'observations et d'expériences destinées à démontrer l'exactitude ou la fausseté des hypothèses qu'il a émises. Ces projets concernent:*

L'histologie et la cytologie;

La recherche microbiologique;

La recherche dans l'ordre expérimental (modification des taux de la cancérisation spontanée et de la cancérisation provoquée, chez les animaux, par la création et par la suppression de l'infestation spirillaire);

Les tentatives de cancérisation sur des tissus cultivés in vitro.

Appendice.

NOTE 1. — A l'appui de l'opinion que je viens d'exposer je citerai une statistique que j'ai publiée (Regaud, journal *Le Cancer*, 1935, n° 2, p. 110 et suiv.).

Parmi 284 femmes guéries d'un épithélioma cervico-utérin, à l'Institut du Radium de Paris, depuis des temps de cinq ans au minimum, à seize ans au maximum (abstraction faite, bien entendu, des propagations régionales et des métastases du cancer cervico-utérin, dont il n'est pas question chez ces femmes guéries), on a observé 6 cas seulement d'apparition ultérieure d'un second cancer, dont l'espèce et la localisation étaient distinctes par rapport au premier : 3 épithéliomas de la peau, 2 épithéliomas de la mamelle, 1 épithélioma du rectum, soit une proportion de 2,1 p. 100. Pour les cancérologues qui admettent l'existence d'une cause générale nécessaire à l'éclosion de la maladie cancéreuse, cette cause pourrait être considérée comme existant certainement chez les 284 patientes ayant subi la première cancérisation. On devrait donc s'attendre à rencontrer dans une telle statistique une proportion très élevée de seconds cancers ; or, ces seconds cancers ont été en réalité exceptionnels. L'extrême rareté des secondes cancérisations, chez de telles patientes, paraît démontrer que l'existence d'un premier cancer n'augmente pas la tendance de l'organisme à faire de nouveaux cancers, par comparaison avec d'autres sujets jusqu'alors indemnes de la maladie maligne. En d'autres termes, chez un sujet qui développe deux ou plusieurs cancers distincts successifs, chacun de ces cancers se comporte indépendamment des autres, au point de vue de sa fréquence, comme s'il était seul.

La statistique à laquelle je viens de faire allusion gagnera un intérêt considérable au fur et à mesure que le nombre des patientes guéries deviendra plus grand et que le temps écoulé depuis leur guérison sera devenu plus long. Il est hors de doute que l'allongement du temps de guérison, et par conséquent le vieillissement des patientes survivantes, fera apparaître un nombre plus grand de secondes cancérisations ; mais je suis convaincu qu'elles resteront rares

et que la conclusion à laquelle je suis arrivé n'en sera pas modifiée.

La rareté des secondes cancérisations, en même temps qu'elle est incompatible avec toute cause vraiment générale de la maladie, est tout à fait en faveur d'une cause strictement locale, d'un accident cellulaire, déclenchant la cancérisation.

NOTE 2. — Dans certains néoplasmes malins, dont le tissu subit une évolution longue et relativement compliquée, une observation superficielle pourrait faire conclure à l'existence d'un polymorphisme structural, qui en réalité n'existe pas. Soit, par exemple, un épithélioma épidermique à évolution épidermoïde complète. Ses cellules subissent une lente évolution, depuis le stade de cellule-souche indifférenciée, jusqu'au stade de squame kératinisée. Or ces deux stades extrêmes et les stades intermédiaires ne se trouvent pas simultanément présents dans tous les points du même cordon ou dans le même lobule : ils alternent ; un volumineux globe corné apparaîtra parfois dépourvu de cellules-souches à sa périphérie, tandis qu'un cordon de cellules jeunes ne renfermera aucune cellule cornée ; d'autres cordons et d'autres renflements lobulaires auront des constitutions intermédiaires. Il est aisé de se rendre compte, par une observation attentive, que tous les points d'un tel tissu ont passé ou passeront par les mêmes stades, se succédant dans le même ordre : il ne s'agit pas là d'un épithélioma polymorphe vrai, mais d'un *épithélioma monomorphe à évolution alternante.*

NOTE 3. — Précisément à propos de la coexistence du mucus et des fibrilles épidermiques dans le même corps cellulaire, que nous avons constatée dans les épithéliomas cervico-utérins débutants, on m'a objecté que chez certains rongeurs (cobaye, souris, etc.) la couche de cellules superficielles de l'épithélium vaginal passe périodiquement de l'état corné à l'état mucipare et inversement, selon les phases du cycle sexuel, et que cette alternance démontre que les cellules-souches de cet épithélium possèdent normalement une double potentialité. Cela est vrai ; mais à cette objection on peut répondre ceci : rien de pareil au phénomène d'alternance épidermo-mucipare de l'épithélium vaginal des rongeurs n'est observable dans l'espèce humaine, et il est imprudent de raisonner ici par analogie ; par contre, et bien qu'aucune alternance structurale ne soit observable dans les épithéliums pharyngien et œsophagien, et qu'on y constate seulement le voisinage de parties épidermoïdes et de parties mucipares (dans l'œsophage notamment, présence de glandes à mucus), il existe dans ces deux localisations des épithéliomas mixtes épidermo-mucipares comme dans la localisation cervico-utérine, fait favorable à l'hypothèse d'après laquelle *la double potentialité ne serait acquise qu'au moment de l'accident cellulaire qui créerait la cancérisation.*

NOTE 4. — Dans les tissus normaux qui conservent indéfiniment la propriété de croissance ou de renouvellement (exemples : épithéliums pavimenteux stratifiés de la peau et de certaines muqueuses, tissus hématopoïétiques et leucocytopoïétiques, épithélium séminal...) et dans beaucoup de tissus cancéreux, on est conduit à distinguer deux sortes de cellules : *a.* des cellules ordinairement indifférenciées, dont une partie des descendants (cellules-filles, petites-filles, etc.), restent indifférenciées et perpétuent la souche du tissu ; *b.* des cellules différenciées ou en cours de différenciation, dont les divisions n'aboutissent qu'à des éléments stériles. Dans l'arbre généalogique par lequel on peut représenter les cellules et les divisions cellulaires du tissu considéré, les éléments qui perpétuent la souche forment le tronc de l'arbre, tandis que les éléments appelés à se différencier et qui sont stériles (ou aboutissent à des cellules stériles) forment les rameaux latéraux.

NOTE 5. — Je me suis souvent étonné de la rareté des épithéliomas séminaux (notamment chez le rat et la souris, qui hébergent si souvent des spirochètes), en pensant à l'extrême abondance des mitoses des cellules-souches (spermatogonies) dans l'épithélium séminal. Mais — en relation avec mon hypothèse sur le rôle déterminant des spirochètes dans la cancérisation — notons que l'accès de l'épithélium séminal est, à l'état normal, rigoureusement fermé aux microbes et aux leucocytes par une membrane péritubulaire épaisse, robuste et continue. Je pense que l'expérimentation sur le testicule de ces animaux, expérimentation comportant la dilacération de l'organe et son traitement par de petites doses de rayons X (dans le but de créer l'état précancéreux), serait fertile en résultats intéressants. Des expériences de ce genre sur les testicules du rat et du lapin ont été commencées par moi-même ; mais je n'ai pas pu les continuer et les achever. Il est à remarquer que le traitement des testicules intacts du rat par les rayons X, administrés massivement ou par fractions, n'a jamais provoqué d'épithélioma séminal.

NOTE 6. — Je signale l'intérêt qu'il y aurait à tenter de cancériser des animaux de laboratoire en leur inoculant la syphilis humaine. *Treponema pallidum* détermine chez plusieurs petits mammifères (souris, lapin...) des infestations inapparentes de très longue durée. Peut-être des résultats intéressants résulteraient-ils de la combinaison de lésions précancéreuses (par exemple : obtenues par l'action des rayons X) et de l'infestation syphilitique ? J'avais entrepris avec Nyka des expériences de cette sorte, chez le lapin ; mais elles ont été interrompues trop tôt, et n'ont pas été reprises.

On sait aussi que le lapin est sujet à une maladie infectieuse spéciale, causée par un tréponème qui lui est propre (*T. cuniculi*). Il serait intéressant d'entreprendre, chez le lapin et avec ce microbe, des expériences de cancérisation.

L'ASSOCIATION DE LA RADIUMPUNCTURE AUX IRRADIATIONS EXTERNES DANS LE TRAITEMENT DES ÉPITHÉLIOMAS DE LA RÉGION AMYGDALIENNE (1)

PAR

Mlle le Dr J. BAUD

La radiothérapie, à mesure que la technique se perfectionne, prend une place de plus en plus importante dans le traitement des épithéliomas de la région amygdalienne. Elle donne, dans les cas au début, des résultats supérieurs à ceux de la chirurgie, dont les indications sont très limitées et les risques importants. Elle permet de guérir des cas inopérables et même, en présence de lésions très étendues s'accompagnant de volumineuses adénopathies, elle procure des améliorations de longue durée.

Les premiers essais de radiothérapie de l'épithélioma de l'amygdale à l'aide du radium ou des rayons X datent de 1905. Actuellement, diverses méthodes sont utilisées : radiothérapie transcutanée seule ou associée aux irradiations locales et interstitielles ; radiothérapie transcutanée associée aux méthodes chirurgicales (électrocoagulation de la lésion amygdalienne et évidement chirurgical des ganglions du cou).

La radiothérapie transcutanée se fait soit à l'aide du radium, soit à l'aide des rayons X. La radiothérapie locale consiste, suivant les cas, en : rœntgenthérapie intrabuccale à l'aide de localisateurs spéciaux, application intrabuccale d'appareils moulés chargés de radium, irradiations interstitielles à l'aide d'aiguilles radio-actives amovibles ou par implantations de foyers radio-actifs inamovibles.

A l'Institut du Radium de Paris, les irradiations transcutanées par appareils moulés cervicaux chargés de radium, par télécuriethérapie ou par rœntgenthérapie ont été, dans un certain nombre de cas, associées à des irradiations interstitielles pratiquées à l'aide d'aiguilles radio-actives amovibles et, plus rarement, à des appareils moulés intrabuccaux. Il nous a semblé que la radiumpuncture associée aux irradiations externes donnait des résultats supérieurs à ceux des autres méthodes, et la revision des observations des malades traités de 1919 à 1934 est venue confirmer cette impression.

(1) Travail de l'Institut du Radium de Paris.

I. — Principaux caractères cliniques et anatomo-pathologiques observés chez les malades traités par radiumpuncture associée aux irradiations externes.

Parmi les 188 malades atteints d'épithélioma de la région amygdalienne traités, de 1919 à 1934 inclus, à l'Institut du Radium de Paris, la radiumpuncture a été associée systématiquement aux irradiations externes dans 59 cas :

30 ont été traités par radiumpuncture et rœntgenthérapie ;

25, par radiumpuncture et appareils moulés cervicaux ;

4, par radiumpuncture et télécuriethérapie. (C'est seulement en 1932 que la télécuriethérapie a commencé à être utilisée.)

1° **Étendue des lésions.** — Il s'agissait, le plus souvent, de lésions très étendues, profondément infectées, irrégulièrement déchiquetées, débordant plus ou moins la loge amygdalienne.

Dans 14 cas, les lésions étaient localisées à la loge amygdalienne ou à son voisinage immédiat et infiltraient plus ou moins les tissus sous-jacents ; dans 4 cas, elles n'occupaient que la partie inférieure de la loge et débordaient sur la paroi du pharynx ; dans 2 cas, elles occupaient la partie supérieure de la loge, la fossette sus-amygdalienne, et débordaient sur le voile.

Dans 10 cas, les lésions s'étendaient largement sur le voile et même sur la muqueuse de revêtement de la face interne de la branche montante du maxillaire et la paroi du pharynx, mais elles respectaient la langue.

Dans 29 cas, les lésions, très importantes dans la région amygdalienne, s'étendaient jusque dans la langue, y formant un noyau induré plus ou moins volumineux au voisinage de l'insertion du pilier antérieur, ou infiltrant et ulcérant la presque totalité de l'organe, la pente pharyngée comprise.

2° **Adénopathie.** — Les lésions s'accompa-

gnaient, chez 45 malades, d'adénopathies plus ou moins volumineuses, parfois fixées et, dans plusieurs cas, en continuité avec l'infiltration de la région amygdalienne. L'hypertrophie des ganglions fut, chez quelques patients, le premier symptôme observé.

Quatorze malades n'avaient pas de ganglions palpables avant le début du traitement ; 3 d'entre eux ont présenté des adénopathies carotidiennes supérieures, respectivement un an, dix-sept mois et cinq ans après les irradiations de la lésion amygdalienne, celle-ci étant restée guérie.

Quarante-deux malades avaient des ganglions carotidiens unilatéraux plus ou moins volumineux, encore mobiles dans 21 cas, fixés dans 21 cas.

Trois malades présentaient des adénopathies carotidiennes bilatérales.

3° **Forme histologique des lésions.** — Les 59 épithéliomas traités peuvent, d'après leurs caractères histologiques, être rangés dans les catégories suivantes :

Épithélioma non-épidermoïde	8
Lympho-épithéliome	6
Épithélioma épidermoïde du type des muqueuses à cellules basales dominantes	17
Épithélioma épidermoïde du type des muqueuses à évolution complète	10
Épithélioma épidermoïde du type des muqueuses à évolution incomplète	6
Épithélioma épidermoïde du type des muqueuses à cellules polyédriques dominantes	5
Épithélioma épidermoïde du type cutané	4
Épithélioma de type spécial	1

Chez un seul malade, mort d'hémorragie au cours du traitement, la biopsie n'avait pas été faite.

II. — Technique du traitement.

1° **Radiumpuncture.** — Elle a toujours eu pour but d'introduire des foyers actifs au sein et à la périphérie de la tumeur, de manière à réaliser une irradiation aussi homogène que possible des tissus malades, tout en ménageant les tissus sains. Sa technique a varié entre 1919 et 1922 ; depuis cette date, elle n'a subi que des modifications de détail. Une seule tentative d'implantation de tubes perdus en verre a été faite en 1920. Dans tous les autres cas, les irradiations interstitielles ont été réalisées avec des aiguilles de platine chargées de radon ou de radium-élément ; l'épaisseur de la paroi de ces aiguilles a successivement été de $0^{mm},3$, puis de $0^{mm},4$ et enfin, depuis 1922, de $0^{mm},5$.

Actuellement, les radiumpunctures de la région amygdalienne sont pratiquées à l'aide d'aiguilles en platine iridié mesurant 25, 30 ou 35 millimètres de long, chargées de un ou deux tubes capillaires de 12 millimètres de long, contenant chacun de 1,1 à 1,3 millicurie de radon. La dose administrée est, en moyenne, de 0,8 à 1,1 millicurie détruit par tube de radon.

L'implantation des aiguilles est précédée de soins bucco-dentaires minutieux ; toutes les dents en mauvais état sont extraites ; il en est de même des dents en bon état siégeant au voisinage immédiat des lésions ; dans la plupart des cas, une série d'injections de vaccin contre les infections bucco-dentaires est pratiquée pendant la période de cicatrisation des alvéoles.

L'anesthésie est faite par infiltration à l'aide de syncaïne ou de dunacaïne à 1 p. 100.

Le plus souvent, trois à quatre aiguilles de 30 à 35 millimètres sont implantées verticalement et parallèlement, à 8 ou 10 millimètres les unes des autres, dans le pilier antérieur, la loge amygdalienne et le pilier postérieur. Un nombre variable d'aiguilles de 25 ou 30 millimètres sont implantées transversalement dans toute la partie infiltrée du voile. Des aiguilles de 35 millimètres, en nombre variable, sont implantées dans l'épaisseur et à la périphérie de l'infiltration linguale. Dans les cas où la langue paraît indemne, trois aiguilles de 35 millimètres sont implantées en avant, en arrière, et en regard de l'insertion du pilier antérieur, pour éviter les récidives susceptibles de se produire dans cette région et pour compléter l'irradiation du pôle inférieur de la loge amygdalienne.

Lorsque l'état des lésions ne permet pas de placer les aiguilles verticalement dans les piliers du voile et dans la loge amygdalienne, celles-ci sont implantées horizontalement dans le pilier antérieur et transfixent l'amygdale.

Les aiguilles sont munies d'un fil de traction et sont maintenues en place par une suture à la muqueuse.

La dose totale a varié de 11 à 19 millicuries pour les lésions sans envahissement de la

langue et de 15 à 28 millicuries détruits lorsqu'il y avait une infiltration de celle-ci. Cette dose, autrefois administrée en quatre ou cinq jours, est actuellement donnée en huit à dix jours, ce qui met à l'abri de réactions violentes, lentes à se réparer et donc susceptibles de retarder le début des irradiations externes.

Pour que la radiumpuncture atteigne son maximum d'efficacité, elle doit être réalisée dans de bonnes conditions, et l'expérience a montré que le plus souvent il est préférable de la faire avant l'irradiation externe. En effet, la présence de la masse tumorale constitue un support qui facilite l'implantation des aiguilles et leur suture, permet de les répartir sur une plus large surface et de les éloigner de la muqueuse. Les tissus néoplasiques sont moins friables qu'après l'irradiation externe, et les aiguilles restent plus facilement en place pendant le temps nécessaire pour atteindre la dose prévue.

Au contraire, si l'irradiation externe est faite en premier lieu, il se produit, souvent, des modifications rapides des lésions qui gênent la radiumpuncture. Dans certains cas, la sclérose rend difficile l'implantation des aiguilles ; dans d'autres cas, les tissus deviennent friables ou se creusent irrégulièrement, ce qui gêne la répartition convenable des aiguilles et favorise leur chute prématurée, car les sutures ne tiennent pas solidement.

Pourtant, en présence de lésions très infectées, chez des malades âgés ou dont l'état général est déficient, il y a parfois intérêt à commencer le traitement par les irradiations externes. On peut, ainsi, éprouver la résistance des malades et aider à la désinfection de la cavité buccale. Il faut, alors, surveiller attentivement l'évolution des lésions et essayer, au moment le plus favorable, d'intercaler la radiumpuncture entre deux séries d'irradiations externes.

S'il est impossible de faire l'irradiation interstitielle avant la fin des irradiations externes, il faut qu'elle lui succède immédiatement. Dans ce cas, il est nécessaire, même si les lésions ont partiellement disparu, d'essayer d'implanter les aiguilles dans toute la région primitivement envahie, pour éviter les récidives à la périphérie de cette région.

L'expérience a montré que les radiumpunctures faites pour des récidives survenant plus de six mois après un traitement par irradiations externes seules sont inefficaces.

Les aiguilles sont, en général, bien supportées et n'empêchent pas le malade de se nourrir convenablement à l'aide d'une alimentation semi-liquide.

2° **Irradiations externes.** — Les irradiations externes des épithéliomas de la région amygdalienne sont favorisées par la possibilité d'utiliser des champs permettant d'atteindre la lésion primitive au travers des aires ganglionnaires le plus souvent envahies. En effet, le faisceau de rayonnement destiné à la lésion primitive est centré en arrière de l'angle du maxillaire et traverse nécessairement la région carotidienne supérieure avant d'atteindre l'amygdale.

a. **Appareils moulés cervicaux.** — Des irradiations par appareils moulés, en pâte Colombia, ont été faites de 1919 à 1934. Les premiers appareils irradiaient simultanément les deux côtés du cou, à 3 centimètres de distance ; la dose (émise à la surface de l'appareil) était de 0,8 à 1,3 millicurie détruit par centimètre carré, et la dose totale variait de 160 à 300 millicuries détruits (21 à 39 grammes-heure).

La distance d'irradiation a été progressivement élevée à : 4, 5, 6 et 7 centimètres. De 1927 à 1934, les traitements ont été faits à 7 ou 8 centimètres de distance, à l'aide d'appareils moulés volumineux ; les applications étaient unilatérales ou portaient successivement sur les deux côtés du cou ; les surfaces radiantes mesuraient de 100 à 150 centimètres carrés, la dose par centimètre carré variant de 2 à 5 millicuries détruits par centimètre carré, et la dose totale de 250 à 500 millicuries détruits, de chaque côté du cou (35 à 71 grammes-heure). La confection de ces appareils était laborieuse ; ils étaient difficilement tolérés par les malades et donnaient des résultats inconstants ; ils ont été remplacés, à partir de 1934, par la télécuriethérapie.

b. **Télécuriethérapie.** — Les premiers essais de télécuriethérapie ont été réalisés, en 1932, à l'aide d'un appareil chargé avec 1 gramme de radium. Les irradiations étaient faites à 7cm,5 de distance et par un ou deux champs de 45 centimètres carrés. De 1933 à 1937, la charge utilisée a été de 2 grammes de radium-élément ; les irradiations ont été alors prati-

quées à 8 centimètres de distance, à l'aide de 3 ou 4 champs de 60 ou 108 centimètres carrés (en général 2 champs du côté de la lésion, un champ du côté opposé) ; les doses administrées ont été de 30 à 50 grammes-heure par champ ; les doses totales chez les malades guéris ont varié de 105 à 138 grammes-heure.

Les premiers résultats obtenus ont été nettement supérieurs à ceux que donnaient les appareils moulés cervicaux.

Depuis 1938, l'emploi d'un nouvel appareil chargé avec 3 grammes de radium et grâce auquel les malades sont irradiés à 10 centimètres de distance, par 5 ou 6 champs de 94 centimètres carrés, a permis de réaliser de nouveaux progrès.

c. **Rœntgenthérapie.** — Comme celle de la curiethérapie externe, la technique de la rœntgenthérapie s'est progressivement perfectionnée. Au début, la distance d'irradiation était de 23 centimètres, la filtration de 8 millimètres d'aluminium et la tension faible ; à partir de 1924, les irradiations ont été faites sous une tension de 180 à 200 kilovolts, avec une intensité de 3 à 4 milliampères, à une distance de 50 à 60 centimètres et avec une filtration de 1 millimètre, $1^{mm},5$ ou 2 millimètres de cuivre plus 3 millimètres d'aluminium ; actuellement la filtration est réalisée avec 1 millimètre Cu + 2 à 3 millimètres Al. La durée des irradiations, leur étalement dans le temps ont été peu à peu modifiés, de manière à éviter les réactions générales et l'altération des tissus sains.

Chez sept des malades guéris par radiumpuncture et rœntgenthérapie, les deux côtés du cou ont été irradiés à l'aide de deux grands champs mesurant 100 à 120 centimètres carrés et s'étendant de l'arcade zygomatique à la clavicule ; le faisceau était centré immédiatement en arrière de l'angle du maxillaire (200 kilovolts ; 1 millimètre Cu + 3 millimètres Al ; 4,5 milliampères ; 50 centimètres de distance). La dose totale a varié de 56 à 72 H (5 000 à 6 490 *r*), en 18 à 20 heures étalées sur 20 à 25 jours.

Les trois autres malades guéris par radiumpuncture et rayons X (mais morts de maladie intercurrente après plus de cinq ans) ont été irradiés également des deux côtés du cou à l'aide de deux grands champs de 125 à 175 centimètres carrés (200 kilovolts ; 2 millimètres Zn + 3 millimètres Al ; 3,5 à 4 milliampères ; 50 centimètres de distance). La dose totale a été de 55 à 65 H (35 à 40 H du côté malade, 20 à 25 H du côté opposé) en 20 à 24 heures étalées sur 48 et 83 jours.

III. — Évolution des lésions au cours du traitement et suites immédiates.

Les lésions de la région amygdalienne sont, en général, radiosensibles, et il est bien rare que les irradiations ne soient pas suivies d'une amélioration locale importante et d'une régression, au moins partielle, des adénopathies. Les bourgeons superficiels s'éliminent rapidement, les tuméfactions s'affaissent, l'infection disparaît et l'état général se relève.

Les adénopathies secondaires aux épithéliomas de l'amygdale sont à l'habitude moins radiosensibles que la lésion primitive. Elles régressent, pourtant, assez rapidement, et dans la majorité des cas, lorsqu'elles ne sont pas très volumineuses et fixées, elles disparaissent complètement. Elles sont assez souvent remplacées par un reliquat fibreux qui peut, après un temps de latence variable, évoluer de nouveau. Pourtant, l'examen histologique des reliquats d'adénopathies pour lesquels on avait jugé prudent de faire un évidement sous-maxillaire et carotidien a montré, à plusieurs reprises, que les cellules cancéreuses étaient fortement altérées ou complètement stérilisées par les radiations.

a. **Non-stérilisation.** — Dans un certain nombre de cas, la régression des lésions primitives n'est jamais complète ; il persiste une petite ulcération, un petit nodule induré, dont l'évolution néoplasique reprend après quelques mois. C'est ainsi que, chez 17 de nos malades (6 traités par radiumpuncture et appareils moulés cervicaux ; 2 traités par télécuriethérapie et radiumpuncture ; 9 traités par radiumpuncture et rayons X), les lésions, après avoir presque complètement disparu, se sont réveillées après deux à six mois. La repullulation s'est faite le plus souvent à la périphérie de la région primitivement envahie : voile, paroi latérale du pharynx, sillon maxillo-lingual, muqueuse de revêtement de la branche montante du maxillaire.

b. **Récidives locales tardives.** — Chez cinq malades traités par radiumpuncture et

appareils moulés cervicaux, la cicatrisation de la région amygdalienne a été complète mais, chez quatre d'entre eux, des récidives locales se sont développées après 18, 23, 24 et 36 mois. Le dernier est mort, après cinq ans et deux mois, d'une radionécrose du sillon palato-glosse, probablement associée à une récidive.

c. **Cicatrisations locales avec récidives ganglionnaires; métastases; maladies intercurrentes mortelles.** — La cicatrisation a été complète et la région amygdalienne est restée cliniquement guérie chez 15 malades ; quatre d'entre eux sont morts de maladies intercurrentes après 12, 34, 6 et 9 mois ; deux ont présenté des métastases éloignées et neuf sont morts de récidive ganglionnaire après une survie variant de dix mois à quatre ans. Les malades qui ont présenté des récidives ganglionnaires avaient été traités par radiumpuncture associée aux rayons X dans 6 cas ; radiumpuncture associée à l'application d'appareils moulés cervicaux dans 2 cas ; radiumpuncture associée à la télécuriethérapie dans un cas. Chez un malade ayant survécu quatre ans, l'adénopathie était secondaire à un épithélioma de la région amygdalienne gauche survenu trois ans après la guérison d'un épithélioma de la région amygdalienne droite traité par radiumpuncture et rayons X. Deux malades morts l'un de métastase hépatique après neuf mois, l'autre de métastase pulmonaire après trente mois avaient été traités par radiumpuncture et rayons X. Il s'agissait, dans le premier cas, d'un épithélioma à cellules basales prédominantes, dans le second d'un épithélioma se rapprochant des lympho-épithéliomas.

d. **Morts au cours ou des suites du traitement.** — Cinq malades sont morts des suites ou au cours du traitement ; deux d'entre eux ont succombé aux réactions consécutives à la radiumpuncture suivie d'application d'appareils moulés cervicaux ; deux sont morts d'hémorragie au cours des irradiations externes (rœntgenthérapie pour l'un, appareil moulé cervical pour l'autre). Le cinquième est mort des suites opératoires d'un évidement sous-maxillaire et carotidien pratiqué pour une récidive ganglionnaire.

IV. — Guérisons et suites éloignées.

Parmi les 59 malades traités, 12 sont vivants et guéris depuis cinq à dix-huit ans ; 5 guéris de leur cancer sont morts de maladies intercurrentes après six à onze ans ; au total, 17 guérisons (28 p. 100) datant de plus de cinq ans.

Chez les malades qui guérissent, la région amygdalienne reprend rapidement son aspect normal, les adénopathies disparaissent totalement en moins de six mois. Il est bien rare qu'une récidive se manifeste après deux ans de survie sans symptômes, comme le montre les tableaux I, II, III. Il se forme progressivement, à l'emplacement des lésions, une cicatrice scléreuse d'un blanc nacré qui rétracte, à un degré variable, le voile et parfois la partie postérieure du bord de la langue contre la loge amygdalienne. La plupart des malades se plaignent d'une sécheresse plus ou moins marquée et plus ou moins durable de la bouche ; quelques-uns ont des caries dentaires multiples et rapides ; chez l'un d'eux, la chute de toutes les dents s'est produite au cours des deux années qui ont suivi le traitement.

TABLEAU I. — **Épithéliomas de la région amygdalienne.**

Malades traités par radiumpuncture et télécuriethérapie.

(Durée de la survie.)

ANNÉES	NOMBRE DE MALADES traités.	1 an.	2 ans.	3 ans.	4 ans.	5 ans.	6 ans.	7 ans.
1932.............	2	1	1	1	1	1	1	1
1933.............	1	»	»	»	»	»	»	»
1934.............	1	1	1	1	1	1	»	»
1935.............	3	2	1	1	1	»	»	»
1936.............	4	3	3	3	»	»	»	»

Tableau II. — **Épithéliomas de la région amygdalienne.**
Malades traités par radiumpuncture et rœntgenthérapie.
(Durée de la survie.)

Années	Nombre de malades traités.	1 an.	2 ans.	3 ans.	4 ans.	5 ans.	6 ans.	7 ans ou plus.
1919	1	1	»	»	»	»	»	»
1920	4	1	»	»	»	»	»	»
1921	1	1	1	1	1	1	1	1 (11 ans et 11 m.).
1924	3	2	2	2	2	2	2	2 (15 et 7 ans).
1925	1	1	1	1	1	1	1	»
1928	1	»	»	»	»	»	»	»
1929	1	1	»	»	»	»	»	»
1930	1	1	1	1	1	»	»	»
1931	7	5	5	3	3	3	3	2 (9 ans)
1932	4	3	3	3	3	3	3	3 (8 ans)
1933	5	1	»	»	»	»	»	»
1934	1	1	1	1	1	1	»	»
1935	7	4	4	4	4	»	»	»
1936	4	3	1	1	»	»	»	»

Tableau III. — **Épithéliomas de la région amygdalienne.**
Malades traités par radiumpuncture et appareils moulés cervicaux.
(Durée de la survie.)

Années	Nombre de malades traités.	1 an.	2 ans.	3 ans.	4 ans.	5 ans.	6 ans.	7 ans ou plus.
1921	1	1	1	1	1	1	1	1 (18 ans).
1923	1	»	»	»	»	»	»	»
1924	7	2	1	1	1	1	1	1 (15 ans).
1925	2	2	2	2	2	2	1	»
1927	6	4	2	2	2	2	2	2 (12 ans).
1928	2	1	1	»	»	»	»	»
1930	2	2	1	1	1	1	1	»
1932	2	1	1	1	»	»	»	»
1933	1	1	»	»	»	»	»	»
1934	1	1	1	1	1	1	»	»

De petites ulcérations nécrotiques sont apparues de sept à dix-huit mois après le traitement chez cinq des malades guéris ; elles siégeaient sur le pilier antérieur (2 fois), sur le voile (2 fois) et sur la langue, à l'insertion du pilier antérieur (1 fois) ; elles se sont cicatrisées en deux à quatre mois. La peau des régions irradiées n'a pas présenté d'autre modification que des télangiectasies discrètes sans sclérodermie.

V. — Résultats comparés du traitement par les diverses techniques.

Le tableau n° IV, qui donne les résultats obtenus, de 1919 à 1934, dans le traitement des épithéliomas de l'amygdale, montre que l'association de la radiumpuncture aux irradiations externes est nettement supérieure à la rœntgenthérapie seule. Il établit aussi que l'association radiumpuncture-rœntgenthérapie a donné une plus grande proportion de guérisons que les autres méthodes.

En effet, elle a permis de guérir 10 malades sur 30 (33 p. 100), tandis que la radiumpuncture associée à l'application d'appareils moulés cervicaux n'a donné que 6 guérisons sur 25 (24 p. 100). Cette supériorité s'affirme lorsque l'on précise que les 10 malades guéris par radiumpuncture et rœntgenthérapie l'ont été par la radiothérapie seule puisque aucun d'entre

TABLEAU IV. — **Épithéliomas de la région amygdalienne.**

Comparaison des divers modes de traitement (1919-1934).

MODES DE TRAITEMENT	NOMBRE de malades traités.	MALADES VIVANTS guéris depuis plus de 5 ans.	MALADES GUÉRIS morts de maladie intercurrente après plus de 5 ans.	TOTAL des guérisons datant de 5 ans.	POURCENTAGE des guérisons.
Rayons X seuls	101	14	4	18	17,1 p. 100.
Radiumpuncture et rayons X	30	7	3	10	33,3 p. 100.
Radiumpuncture et appareils moulés cervicaux	25	4	2	6	24 p. 100.
Radiumpuncture et télécuriethérapie.........	4	1	0	1	25 p. 100.

eux n'a subi d'évidement ganglionnaire. D'autre part, un seul de ces malades avait une lésion limitée à la loge amygdalienne ; trois avaient des lésions débordant largement sur les régions voisines sans envahir la langue ; six avaient des lésions étendues avec envahissement de la langue.

Au contraire, les six malades guéris par radiumpuncture et appareils moulés cervicaux présentaient des lésions limitées à la partie basse de la loge amygdalienne ou à la partie haute de la loge amygdalienne, ou ne débordant pas les limites de cette loge. De plus, quatre d'entre eux ont subi des évidements sous-maxillaire et carotidien : le premier, quatre mois après les irradiations pour une récidive ganglionnaire ; deux autres, entre l'irradiation interstitielle et l'irradiation externe ; le dernier, immédiatement après les irradiations. Dans ces 4 cas, les ganglions étaient microscopiquement envahis par l'épithélioma.

La télécuriethérapie n'a été utilisée qu'à partir de 1932, pour suppléer aux inconvénients des appareils moulés. Les premiers essais n'ont été faits que sur 4 malades et avec une technique imparfaite. Dans ces conditions, il n'est pas possible de comparer les résultats des deux premières années à ceux fournis par les autres méthodes ; par contre, il est intéressant de le faire pour la période 1932-1936, en ce qui concerne les guérisons datant de plus de trois ans. Ce recul est faible, mais les tableaux de survie nous ont montré, plus haut, que les récidives locales ou ganglionnaires ont très peu de chances de se produire lorsque les malades ont survécu plus de deux ans sans signe de cancer.

Le tableau n° V nous montre que, parmi 74 malades atteints de cancer de la région amygdalienne traités à l'Institut du Radium de 1932 à 1936, 4 sur 27 (14 p. 100) sont guéris depuis plus de trois ans par rœntgenthérapie seule ; 2 sur 11 (18 p. 100) par télécuriethéra-

TABLEAU V. — **Épithéliomas de la région amygdalienne.**

Comparaison des divers modes de traitement (1932-1936).

MODES DE TRAITEMENT	NOMBRE de malades traités.	MALADES VIVANTS guéris depuis plus de 5 ans.	MALADES GUÉRIS morts de maladie intercurrente après plus de 5 ans.	TOTAL des guérisons datant de 5 ans.	POURCENTAGE des guérisons.
Rayons X seuls	27	4	0	4	14 p. 100.
Télécuriethérapie seule.	11	2	0	2	18 p. 100.
Radiumpuncture et rœntgenthérapie......	21	9	0	9	42 p. 100.
Radiumpuncture et télécuriethérapie.........	11	6	0	6	54 p. 100.
Radiumpuncture et appareils moulés cervicaux	4	1	0	1	25 p. 100.

pie seule ; 9 sur 21 (42 p. 100) par l'association radiumpuncture-rœntgenthérapie ; 6 sur 11 (54 p. 100) par la radiumpuncture associée à la télécuriethérapie.

La comparaison de ces chiffres est en faveur de la télécuriethérapie associée à la radiumpuncture, et il est intéressant de noter que, pendant cette période d'essai, ce mode d'irradiation a été appliqué plus spécialement à des malades porteurs de lésions locales très étendues, accompagnées de volumineuses adénopathies et dont l'état général plus ou moins déficient exigeait l'hospitalisation. Un seul malade, parmi les six guéris, a subi un évidement ganglionnaire après la curiethérapie, et l'examen histologique des ganglions prélevés a montré que ceux-ci étaient envahis par un épithélioma spino-cellulaire dont les cellules présentaient des altérations dues aux irradiations. Ces résultats ont été obtenus sans réaction générale importante, sans séquelle cutanée et sans radionécrose. Tout permet d'espérer qu'avec les améliorations récentes apportées à la télécuriethérapie les guérisons seront plus nombreuses.

Parmi les 9 malades guéris depuis plus de trois ans par radiumpuncture et rœntgenthérapie, et traités de 1932 à 1936, deux ont subi des évidements ganglionnaires. L'examen histologique, dans le premier cas, a montré que le ganglion était indemne d'envahissement néoplasique et, dans le deuxième cas, qu'il s'agissait d'un nodule fibreux pouvant être interprété comme la cicatrice d'une adénopathie stérilisée par les radiations.

VI. — Rôle de l'extension des lésions, de l'adénopathie et de la forme histologique dans le pourcentage des guérisons chez les malades traités de 1919 à 1934.

a. **Extension des lésions.** — Parmi les 59 malades traités par radiumpuncture associée aux irradiations externes, des guérisons de plus de cinq ans se sont produites :

Trois fois sur 14 pour les lésions limitées à la loge amygdalienne ou à son voisinage immédiat ;

Trois fois sur 4 pour les lésions amygdaliennes basses ;

Une fois sur 2 pour les lésions amygdaliennes hautes ;

Quatre fois sur 7 pour les lésions étendues mais n'envahissant pas la langue ;

Six fois sur 20 pour les lésions étendues avec envahissement de la langue.

Parmi les 14 malades dont les lésions étaient limitées à la loge amygdalienne ou à son voisinage immédiat, deux avaient été traités par rœntgenthérapie ; l'un est mort, après trois ans, de métastase hépatique ; l'autre a présenté une adénopathie carotidienne supérieure après cinq ans ; 11 avaient été irradiés à l'aide d'appareils moulés cervicaux : trois ont guéri ; deux traités en 1922 et 1924, à 3 et 4 centimètres de distance, ont présenté des récidives locales ; un est mort d'hémorragie au cours du traitement ; un est mort des suites d'un évidement ganglionnaire ; un de l'apparition tardive d'une adénopathie ; un de l'apparition, après trois ans, d'une lésion de l'hypopharynx et un de maladie intercurrente (1).

Parmi les quatre malades atteints de lésions amygdaliennes basses, un avait été traité par rœntgenthérapie et trois par appareils moulés cervicaux. Chez le seul malade qui n'a pas guéri, une adénopathie apparue tardivement a récidivé après un évidement chirurgical.

Des deux malades atteints de lésions amygdaliennes hautes et tous deux traités par appareils moulés cervicaux, l'un a guéri, l'autre est mort de l'évolution tardive d'une adénopathie pour laquelle il avait refusé l'évidement.

Parmi les dix malades qui avaient des lésions étendues sans envahissement de la langue, quatre guérisons ont été obtenues (3 malades sur 7 traités par rœntgenthérapie, un malade traité par télécuriethérapie). Aucun des deux malades traités par appareils moulés cervicaux n'a guéri.

Parmi les 29 malades qui présentaient des lésions étendues envahissant plus ou moins largement la langue, six ont guéri ; tous avaient été irradiés par rayons X. Aucun des 9 malades traités par radiumpuncture associée aux appareils moulés cervicaux (7) ou télécuriethérapie (2) n'a guéri.

Cette analyse des résultats montre que les

(1) Le quatorzième malade a refusé la suite du traitement par télécuriethérapie.

lésions les plus favorables sont celles qui n'occupent qu'une partie de la loge amygdalienne, et les plus défavorables les lésions étendues propagées à la langue.

Les formes étendues respectant la langue, mais débordant largement sur le voile, sur la paroi postérieure du pharynx et même sur la muqueuse de revêtement de la branche montante du maxillaire ont donné une proportion relativement élevée de guérison, probablement parce qu'il est possible de les traiter par radiumpunctures larges et de donner des doses élevées (16 à 19 millicuries détruits) ; ceci, grâce à la présence de tissus néoplasiques pas très épais mais d'assez vaste surface, donc se prêtant à l'implantation d'un nombre relativement élevé d'aiguilles.

Le peu de guérisons obtenues pour les lésions limitées à la loge amygdalienne ou à son voisinage immédiat tient, d'une part, à ce qu'elles ont été, le plus souvent, traitées (11 fois sur 14) par l'application d'appareils moulés cervicaux et, d'autre part, à ce que ces lésions, limitées en surface, étaient infiltrantes et s'accompagnaient fréquemment d'adénopathie.

b. **Adénopathie.** — La proportion des guérisons a été de 2 sur 14 (14 p. 100) chez les malades ne préseutant pas de ganglions palpables avant le traitement ; de 10 sur 21 (47 p. 100) chez ceux qui avaient des ganglions unilatéraux mobiles ; de 3 sur 21 (14 p. 100) chez ceux qui avaient des ganglions unilatéraux fixés, et de 2 sur 3 chez ceux qui avaient des ganglions bilatéraux.

Ces chiffres montrent que la présence de ganglions fixés aggrave le pronostic, que la présence de ganglions mobiles n'implique pas qu'ils soient nécessairement envahis par le néoplasme, et que l'absence de ganglions palpables n'élimine pas la possibilité d'ensemencement cancéreux. Chez 4 des 14 malades qui n'avaient pas de ganglions palpables avant le traitement, des adénopathies à évolution plus ou moins rapide se sont développées 1 mois, 12 mois, 17 mois et 4 ans après le traitement, la lésion amygdalienne étant restée guérie ; 6 ont présenté des récidives locales et ganglionnaires et 2 seulement ont guéri. Il est intéressant de noter que dans 8 des 14 cas les lésions locales étaient très étendues et infiltraient la langue.

Dans 10 cas, les adénopathies ont disparu définitivement après les irradiations (7 fois par rœutgenthérapie, 1 fois par télécuriethérapie, 2 fois par appareils moulés cervicaux).

Des récidives ganglionnaires se sont produites dans 7 cas (l'amygdale étant cicatrisée) à partir de reliquats fibreux qui persistaient après les irradiations ; 3 de ces malades traités par appareils moulés cervicaux ont guéri après un évidement sous-maxillaire et carotidien (les trois fois les ganglions étaient envahis par un épithélioma en activité).

L'évolution d'adénopathie chez des malades guéris localement par la radiumpuncture associée aux irradiations n'est pas exceptionnelle. Il semble donc nécessaire (même en l'absence de ganglions palpables) d'irradier largement la région carotidienne et utile, en présence de reliquats ganglionnaires qui cessent de régresser après les irradiations, de pratiquer des évidements chirurgicaux.

c. **Rôle de l'histologie.** — Dans leur ensemble, les épithéliomas de la région amygdalienne sont radiosensibles. Les épithéliomas épidermoïdes du type des muqueuses à cellules basales prédominantes ont donné la proportion la plus importante de guérisons : 9 sur 17 (53 p. 100) ; les épithéliomas épidermoïdes du type des muqueuses à évolution complète ont donné 4 guérisons sur 10 (40 p. 100) ; ceux à évolution incomplète 1 guérison sur 6 (16 p. 100) ; ceux à cellules polyédriques dominantes, aucune guérison (5 malades traités). Un cas sur 4 (25 p. 100) d'épithélioma épidermoïde du type cutané a guéri. Une seule guérison a été obtenue parmi 8 cas d'épithélioma non épidermoïde ; aucun des 6 cas de lympho-épithéliome traités n'a guéri.

Conclusions.

Les irradiations externes par rœntgenthérapie ou télécuriethérapie sont, à elles seules, susceptibles de guérir les épithéliomas de la région amygdalienne et leurs adénopathies secondaires. La télécuriethérapie, dans l'état actuel des techniques utilisées à l'Institut du Radium, donne des résultats au moins aussi bons que la rœntgenthérapie.

La radiumpuncture permet d'augmenter notablement la proportion des guérisons. C'est ainsi que de 1919 à 1934 son associa-

tion à la rœntgenthérapie a donné environ deux fois plus de guérisons (33,3 p. 100) que la rœntgenthérapie seule (17,1). Pendant la période 1932-1936, où l'association des méthodes a pu être réalisée dans des conditions de plus en plus favorables, la radiumpuncture a permis de tripler la proportion des guérisons obtenues par les irradiations externes seules : 18 p. 100 et 54 p. 100 de guérisons pour la télécuriethérapie seule et la télécuriethérapie associée à la radiumpuncture ; 14 p. 100 et 42 p. 100 de guérisons pour la rœntgenthérapie seule et la rœntgenthérapie associée à la radiumpuncture.

La radiumpuncture permet aussi de diminuer les doses administrées par les irradiations externes et réduit ainsi les dangers de réactions générales graves et de séquelles importantes.

Bibliographie.

BERVEN (ELIS), Malignant tumours of the tonsil. A clinical study with special reference to radiological treatment (*Acta Radiologica*, 1931, supp. XI, 285 pages).

BERVEN (ELIS), Development of technique and results of treatment of tumours of the oral and nasal cavities (*Am. Journ. Rœntg.*, 1932, 18, nº 3, p. 332).

BERVEN (ELIS), The radiological treatment of malignant tumours of the oral cavity and pharynx (*Acta Radiologica*, 1937, 18, nºs 1 et 2, p. 16).

CADE (STANDFORD), Radiation treatment of cancer of the mouth and pharynx (*Lancet*, 1933, 225, nº 3731, p. 4).

MALLET (LUCIEN), Curiethérapie des cancers de l'amygdale (*Arch. Électricité médicale*, 1934, 42, p. 433-440).

MARTIN (H. E.), Treatment of pharyngeal cancer (*Arch. of Otolaryngol.*, 1928, 27, p. 661).

MARTIN (H. E) and SHARP (GEORGE S.), The use of gold filtered radons implants in the treatment of intra-oral cancer (*Am. Journ. Rœntg.*, 1931, 26, nº 1, p. 28).

MATHEY-CORNAT, Les méthodes actuelles d'irradiation des tumeurs de l'amygdale (sarcomes et cancers) et leurs résultats (*Paris Médical*, 1938, 28, nº 12, p. 237).

RÉCHOU (G.) et MATHEY-CORNAT, Épithélioma de l'amygdale traité par la radiothérapie : cicatrisation. Considérations sur la technique de l'irradiation intracavitaire (*Gaz. heb. des Sc. méd. de Bordeaux*, 1936, 8, nº 16, p. 244).

ACTUALITÉS MÉDICALES

Réflexions sur la glycémie au cours du coma insulinique.

Dans l'hypoglycémie provoquée par l'insuline chez le sujet non diabétique, Mario Yahn (Reflexões sobre a glicemia em face do tratamento pelo coma insulinico, *Neurobiologia*, t. I, nº 2, p. 215, septembre 1938) distingue 5 degrés :

1er degré : le malade est obligé de s'étendre, il est rouge, couvert de sueurs, trémulant, atteint de tachycardie ou de bradycardie ; ces symptômes surviennent une à deux heures après l'injection.

2e degré : le malade répond mal et par monosyllabes aux questions posées ; il est obnubilé, présente une certaine agitation avec inquiétude, ne peut demeurer au lit. Ces symptômes apparaissent de la deuxième à la troisième heure.

3e degré : le patient subcomateux ne réagit plus aux excitations externes ; il peut encore boire, mais est inconscient. Il ne crie plus, ne s'agite plus, mais ses réflexes sont présents et vifs. Apparition à la quatrième heure.

4e degré : le coma est complet. Les réflexes sont normaux ou diminués ; le malade ne réagit plus qu'à de très fortes excitations, et encore y réagit-il de manière automatique : spasme ou torsion des membres ; la déglutition est impossible. Apparition à la cinquième heure.

5e degré : les symptômes précédents s'accentuent, les réflexes sont abolis, la respiration est ample, superficielle, mais régulière ; le malade ne réagit plus du tout aux excitations. Il peut apparaître de la cyanose, du spasme de la glotte, de l'arythmie et du collapsus. Ces symptômes apparaissent de la cinquième à la huitième heure et peuvent aboutir à la mort.

Au point de vue biologique, il existe aussi 5 degrés, marqués chacun par une chute de 20 centigrammes du taux glycémique. Le parallélisme entre la clinique et les taux sanguins est très souvent en défaut ; aussi vaut-il mieux se baser sur les degrés cliniques.

Il semble que l'insuline provoque d'abord une avidité spéciale des tissus pour le glucose, et ensuite une intoxication des cellules se traduisant par l'effet inverse.

La cure de Sackel agirait en provoquant deux chocs : le premier de ces chocs, c'est la chute glycémique qui provoque de gros troubles organiques ; le second est dû à l'administration de glucose sauvant le malade du coma.

La répétition du traitement atténue les réactions organiques. Le malade s'habitue à l'hypoglycémie, comme le diabétique dans une certaine mesure s'adapte à l'hyperglycémie.

M. DÉROT.

Sur l'existence d'hydrocarbures dans l'air de la ville de Buenos-Ayres.

Roffo a extrait de l'air de la ville de Buenos-Ayres des quantités notables d'un hydrocarbure ayant les caractères spectrographiques et les caractères de

fluorescence de certains carbures polycycliques non saturés. Ces hydrocarbures, qui proviennent d'une combustion incomplète de l'essence, sont susceptibles d'avoir un rôle cancérigène, comme l'a montré précédemment l'auteur. (A. H. ROFFO, Sobre la existencia de hidrocarburos en el aire de la ciudad, *Bol. del Inst. de Med. exp.*, n° 51, p. 2939.)

M. DÉROT.

Étude endoscopique de l'estomac opéré. Évolution post-opératoire des lésions et lésions post-opératoires.

Fr. Moutier et Boris Ghelew (*Arch. des Maladies de l'appareil digestif et des maladies de la nutrition*, t. XXIX, n° 8, p. 817, 1939) ont étudié l'aspect endoscopique de l'estomac dans 145 cas se répartissant ainsi : 96 gastro-entérostomies, 33 gastrectomies, 2 gastroplasties, 14 ulcères perforés. Les 14 ulcères perforés avaient fait l'objet de 6 sutures simples, 6 sutures avec gastro-entérostomie, 1 résection primitive avec gastro-entérostomie, 1 suture avec résection. Ces diverses opérations peuvent être suivies de douleurs, hémorragies, gêne fonctionnelle relevant de causes variées : persistance de l'ulcère, nouveaux ulcères, formation de gastrites ulcéreuses, de gastro-jéjunites graves, d'œdèmes, d'atrophies plus ou moins importantes. Les types cliniques ne répondent pas forcément aux types anatomiques. Le malade qui a des douleurs tardives peut aussi bien avoir une gastrite ulcéreuse ou même non ulcéreuse qu'un ulcère vrai. Réciproquement un malade porteur d'un ulcère peut présenter un syndrome gastritique, un syndrome ulcéreux vrai ou accusé, un silence clinique absolu. Les hémorragies se produisent sur une muqueuse en apparence saine, ou variqueuse, ou même atrophique. Bien plus, si il existe un ulcère, l'endoscopie peut montrer que l'hémorragie n'est pas le fait de celui-ci, mais de la muqueuse voisine.

L'endoscopie montre qu'un ulcère peptique ou gastro-jéjunal peut se former dans les jours qui suivent une résection ou des années plus tard.

Les estomacs perforés conservent souvent des lésions. Un point discuté est la conduite à tenir au point de vue opératoire.

Certains s'élèvent avec Annes Dias contre les grandes résections que défend Finsterer. Pour Moutier, chaque cas est un cas d'espèce.

Dans beaucoup de cas, la résection étendue est nécessaire, elle ne l'est pas dans tous. Toutefois, si l'on veut diminuer les risques de récidives, il faut faire des résections étendues. Le chirurgien devra dépasser l'antre et supprimer la zone alcaline étendue en flèche le long de la petite courbure vers le cardia. Mais ces résections étendues ne suppriment pas l'ulcère peptique récidivant. Moutier a vu plus d'ulcères peptiques après gastrectomie qu'après gastro-entérostomie, et leurs dimensions sont dans le premier cas des plus impressionnantes. La gastrectomie supprime une lésion en faisant disparaître en partie l'organe sur lequel cette lésion se développe : elle ne saurait dans tous les cas garantir les tissus gastriques restants contre l'évolution ou la maladie ulcéreuse.

M. DÉROT.

La réaction de Ucko dans les affections vésiculaires.

La réaction de Ucko, variante de la réaction de Takata-Ara, a pour principe la précipitation des protides du sérum par un sel de mercure. R. BARIATTI (La Reazione di Ucko nelle colecistopatie, *Arch. Ital. delle Malat. dell'App. dig.*, vol. IX, fasc. 1, p. 58, février 1940) l'a étudiée dans 28 cas de cholécystite. Dans 3 cas existait une réaction légèrement positive. Dans 6 cas où la cholécystite était associée à une autre affection, la réaction était fortement positive. L'auteur conclut que la réaction en question, qui a de la valeur au point de vue diagnostique dans les affections hépatiques où le foie est gravement lésé, n'a pas grand intérêt, par contre, dans les cholécystopathies avec réaction hépatique peu marquée.

M. DÉROT.

Les sulfamides dans le traitement de la gonococcie féminine.

S'il est facile de constater l'effet des sulfamides dans la blennorragie masculine, les tests de guérison sont plus subtils chez la femme, où l'on a à traiter, le plus souvent, des gonococcies chroniques.

CLAUDE BÉCLÈRE et M. DEMANGE apportent les résultats d'une cinquantaine de cas traités depuis un an (*Bulletin de la Société de gynécologie et d'obstétrique*, février 1939, p. 53).

Presque toujours le traitement chimique a été associé à la diathermie et à l'électrocoagulation du col.

Les malades reçoivent d'abord douze séances de diathermie pendant un mois, puis une électrocoagulation du col après les règles, puis une seconde série de diathermie. Le traitement chimique coïncide avec le milieu du traitement (étape de l'électrocoagulation). La sulfamidothérapie dure un mois et, si possible, six semaines. Pendant ce temps, la malade prend 2 grammes par jour et est mise au régime lacto-végétarien strict.

Les principaux incidents sont : la fièvre, la cyanose, les éruptions et surtout l'asthénie. Un quart des malades doivent de ce fait interrompre le traitement momentanément ou définitivement. Dans la moitié des cas, le traitement est parfaitement supporté.

Voyons, maintenant, les résultats : d'abord, en quelques jours, disparition des pertes, même chez des malades traitées sans succès par vaccination et diathermie depuis longtemps, puis guérison clinique complète dans la moitié des cas ; résultat médiocre dans 10 p. 100.

Trois tests de guérison peuvent être apportés : la suppression des pertes et des troubles des règles avec culs-de-sac souples et indolores, cols parfaitement cicatrisés ; l'absence de gonocoques en faisant le prélèvement juste après les règles ; la négativation de la gono-réaction.

ÉT. BERNARD.

Le Gérant : Dr ANDRÉ ROUX-DESSARPS. 5193-39. — Imprimé en France, à l'Imprimerie CRÉTÉ, CORBEIL.

LE LOBE POSTÉRIEUR DE L'HYPOPHYSE DANS LA CACHEXIE HYPOPHYSAIRE

LÉIASTHÉNIE VASCULAIRE ET VISCÉRALE

PAR

M. LOEPER, G. LEDOUX-LEBARD et BRETON

Cinq observations, dont deux récentes et inédites, nous permettront de discuter le rôle de l'insuffisance post-hypophysaire dans la symptomatologie de la maladie de Simmonds.

Quelques-uns des symptômes de la cachexie hypophysaire, tels que les troubles digestifs et la faiblesse des réactions pilo-motrices, rappellent avec beaucoup de netteté ce que l'un de nous a décrit depuis longtemps avec Baumann sous le terme de *léiasthénie*. Nous voudrions aujourd'hui insister sur l'importance des manifestations artérielles que nous avons pu constater ; il nous semble légitime de les décrire dans le cadre de cette insuffisance de la **musculature lisse** et de les rattacher à la défaillance fonctionnelle ou sécrétoire du **lobe postérieur** de l'hypophyse.

Du groupe des observations qui nous ont permis de soulever cette hypothèse, voici les plus dignes d'intérêt :

Récemment, une jeune fille, Mlle Jauine P..., âgée de viugt ans, entre dans le service le 14 octobre 1940 pour un amaigrissement considérable et une aménorrhée complète depuis deux ans.

Elle a été réglée à l'âge de seize ans, de façon abondante quoique peu régulière, et brusquement, à dix-huit ans, sans que rien puisse le laisser prévoir, s'est installée une aménorrhée totale. Peu après la cessation des règles apparaissent aussi une anorexie progressive et un dégoût pour les aliments.

Comme conséquence, on constate un amaigrissement progressif, une chute régulière du poids malgré les stimulants prescrits, de sorte que, de 46 kilogrammes, elle est actuellement descendue à 32. Hors cette anorexie, les troubles digestifs sont peu marqués : un peu de gêne après les repas et, depuis six mois environ, quelques nausées ou vomissements qui surviennent après les repas et une constipation marquée qui oblige à l'emploi de laxatifs.

Malgré ces phénomènes, la malade n'est que modérément fatiguée. Elle a continué assez régulièrement son travail de sténodactylographe jusqu'à ces derniers temps. Si elle est un peu faible et déprimée, elle n'a jamais éprouvé de vertiges ni de syncopes.

Le médecin consulté porta son attention sur l'ovaire. Il fit faire des injections d'hormone folliculaire (benzogynœstryl) qui rappelèrent quelques règles, mais peu abondantes, irrégulières et éphémères, et qui disparurent à nouveau complètement.

La malade est d'une extrême maigreur, la disparition du tissu adipeux est si complète que le gril costal se dessine sous la peau et que l'abdomen est excavé. Les membres sont très maigres et les muscles grêles. La face reste la moins atteinte dans cette émaciation générale, mais elle est flétrie et vieillie. Le teint est un peu pâle, mais les narines sont violacées ainsi que les oreilles. La peau présente d'ailleurs une sécheresse anormale, une sorte d'ichtyose surtout visible à l'abdomen et à la face antérieure des jambes. La peau pourtant ne garde pas le pli lorsqu'on la pince ; elle est peu déshydratée. Les extrémités sout continuellement froides, mais ne présentent aucun œdème.

Le système pileux est assez particulier : les cheveux tombent facilement, ils sont devenus secs et cassants. Un léger duvet recouvre les joues et la lèvre supérieure. Les poils pubiens et axillaires sont assez abondants.

L'appareil digestif ne manifeste, ainsi que nous l'avons dit, que peu de troubles. La denture est bonne. On ne relève à la palpation de l'abdomen aucun point douloureux. Le foie n'est pas volumineux.

L'examen de l'appareil pulmonaire est normal. La radiographie est négative, si ce n'est qu'elle accuse le très petit volume du cœur. A l'hypoplasie cardiaque, il faut ajouter l'affaiblissement des bruits du cœur qui sont pourtant égaux ; la petitesse et la lenteur du pouls qui ne bat qu'à 44 ; l'abaissement de la tension artérielle qui ne dépasse pas 8-4,5. Nous avons noté en outre l'existence d'un certain nombre de signes que nous détaillerons plus loin et qui dépendent au premier chef de l'hypotonicité artérielle.

Le système veineux superficiel est à peu près invisible. On note une acrocyanose des

mains et des pieds qui semble ne pas être apparue spécialement depuis le début de la maladie.

Les os sont normaux. L'image radiologique du crâne et de la fosse pituitaire n'accuse aucune déformation. L'hypothermie est manifeste et la courbe thermique oscille entre 36° et 36°,4.

Il existe en outre une certaine anémie ; la numération globulaire donne les chiffres suivants : G. R., 4 080 000 ; G. B., 5 600 ; hémoglobine : 80 p. 100 ; poly. neutro : 59 ; éosino : 1 ; lympho : 32 ; monocytes : 8.

On note quelques troubles du métabolisme du sucre ; glycémie, $0^{gr},88$ p. 1 000 ; mais l'urée sanguine est à $0^{gr},48$; et le cholestérol, à $1^{gr},61$ p. 1 000.

L'élimination urinaire reste moyenne, 800 à 1 000 grammes. Les chlorures urinaires sont à $10^{gr},76$ par litre et à $8^{gr},04$ par vingt-quatre heures ; l'urée urinaire à $20^{gr},50$ par litre et à $15^{gr},90$ par vingt-quatre heures, et ces chiffres sont disproportionnés avec l'alimentation.

Le métabolisme basal est faible à — 14 p. 100.

L'examen du système nerveux n'apporte aucun renseignement intéressant. Les réflexes tendineux et pupillaires sont conservés, le réflexe cutané plantaire se fait en flexion. La malade ne semble pas présenter de troubles mentaux. Certes, elle est un peu nerveuse, se préoccupe un peu de sa santé, tout en redoutant qu'on s'en occupe trop. Elle se cabre un peu devant les remarques de ses parents et « sent son estomac se serrer » à la moindre observation, mais son psychisme est normal, l'interrogatoire se fait aisément, les réponses sont rapides et précises. Elle est en outre habile de ses mains, dessine et pratique de petits découpages pour s'occuper pendant son séjour à l'hôpital.

Elle déclare n'avoir jamais eu d'antécédent pathologique sérieux et signale simplement une coqueluche et une rougeole. Elle a une sœur âgée de seize ans bien portante.

L'évolution dans le service se fait de la façon suivante : l'appétit reste moyen, la malade semblant manger presque normalement, mais la courbe de son poids ne monte pas sensiblement. De $30^{kg},800$ à l'entrée elle atteint à peine $31^{kg},300$ le 21. Elle redescend à $30^{kg},300$ le 27, remonte ensuite à $31^{kg},600$ le 9 novembre, redescend au-dessous du poids d'entrée, à 30 kilogrammes le 14, et se fixe à 32 kilogrammes après deux mois.

Le 23 octobre est commencé un traitement d'extrait de foie de veau avec injection de deux ampoules par jour. Le 30, on ajoute des injections d'hormones somatotrope et gonadotrope hypophysaires à raison d'une ampoule par jour. A peu près en même temps on donne par voie buccale 12 grammes de sel et, par voie sous-cutanée quelques injections de sérum glucosé.

Enfin on fait une série de séances de rayons ultra-violets.

La tension artérielle qui était à l'entrée de 8-4,5 est remontée rapidement à 11-5,8 puis à 12-7 à la fin du mois d'octobre. Le poids dépasse alors rapidement $32^{kg},200$ le 28 novembre et atteint 33 kilogrammes le 13 décembre, puis 34.

La malade reste néanmoins hypothermique au-dessous de 37° et très bradycardique. Elle sort de l'hôpital le 20 décembre et elle est revue dans un état satisfaisant et a gagné encore 3 kilogrammes le 30 janvier. Les règles se sont manifestées par quelques gouttes de sang en janvier, mais ne sont pas reparues le mois suivant.

Une deuxième observation concerne une jeune fille qui a été envoyée à l'un de nous par le Dr Faitout.

Mlle C. F..., âgée de vingt et un ans, très maigre, presque ridée, vieillotte, le teint peu coloré, les lèvres légèrement bleutées, les oreilles et le nez froids, les cheveux secs, se présente avec un air souffreteux.

Depuis un an, elle se sent très fatiguée, incapable d'effort, elle a maigri de près de 11 kilogrammes. Son poids est actuellement de 35 kilogrammes, elle a quelques troubles dyspeptiques ; se plaint de gêne digestive, de digestions lentes et de constipation.

Elle n'a de goût à aucun aliment et « chipote », cherche même à éliminer sans qu'on la voie, en cachant ou en jetant à terre les aliments qu'on lui donne. Elle dort assez bien, mais a des cauchemars assez fréquents. Elle s'agace de la pitié de ses parents, elle est lasse d'être plainte, mais est lasse aussi d'être malade.

Le tout a commencé en 1939 à la menace de

déclaration de guerre ; les règles, déjà rares et peu abondantes, cessèrent alors subitement. Très vite se déroule toute la série des troubles habituels. Comme toujours, on opéra d'appendicite et l'on fit des remontrances inutiles.

Le sucre sanguin est à	0gr,66
L'urée à	0gr,70
Le cholestérol à	1gr,40
Le métabolisme de base à moins 29 p. 100.	

Les hématies ne dépassent pas 3 700 000, les leucocytes 5 000 avec 9 p. 100 de monocytes.

La tension est à 8-6. L'artère est à peine perceptible, le pouls petit ralenti à 56.

La malade est soumise à un traitement par les injections d'hormones hypophysaires pendant trois semaines. Le reste du temps on alterne une semaine l'absorption de calcium et de magnésium, la semaine suivante de folliculine par voie buccale.



Les symptômes que nous venons de signaler dans ces deux observations, anorexie et gêne digestive parfois douloureuse, hypotension artérielle, aspect vieilli, aménorrhée, se retrouvent dans toutes les observations. L'asthénie digestive va de pair avec l'hypotension. Elle prend parfois chez ces malades une allure spéciale et une réelle prédominance, et elle simule des maladies du foie, du côlon, de l'estomac.

Voici un cas où la symptomatologie paraît surtout *vésiculaire* :

Une jeune malade de La Ferté-sous-Jouarre avait vingt ans quand elle vint voir l'un de nous en 1929. Après une émotion, ses règles s'étaient espacées, puis avaient diminué et enfin disparu complètement.

La tension était à 7-5. Le métabolisme basal était abaissé à — 36 p. 100. La maigreur marquée tenait à des troubles digestifs importants : douleurs tardives, nocturnes, terminées parfois par des vomissements qui siégeaient à droite sous le foie : et l'on croyait percevoir la vésicule. La radiographie montra en effet une vésicule paresseuse se vidant en vingt heures seulement. On pensa à la « tension vésiculaire douloureuse » étudiée par Loeper et Debray, puis à la simple atonie gastrique. Mais, devant la persistance des troubles, un chirurgien consulté conseilla l'ablation de la vésicule, qui n'apporta d'ailleurs aucune amélioration. Une appendicectomie fut faite ensuite sans effet, puis une gastropexie, qui ne fut pas plus heureuse.

Devant l'échec de la chirurgie on revint aux diagnostics médicaux, à la tuberculose, puis à la syphilis et l'on fit une série d'injections de bismuth sans résultat. On envisagea enfin la déficience hypophyso-ovarienne et on administra des extraits d'hypophyse et d'ovaire, l'un quinze jours, l'autre six jours avant les règles, et l'on suivit la malade dans une maison de santé. Alors on obtint une augmentation de 12 kilogrammes en six mois, le rétablissement des règles et, très vite, la disparition des troubles digestifs qui avaient résisté à tous les traitements.

Après la vésicule, le cæcum et l'estomac avaient accusé la défaillance de leur musculature.

Voici une autre observation où la forme clinique s'accuse par la souffrance élective et presque exclusive de la région *cæco-appendiculaire*.

Une jeune fille de vingt et un ans est venue voir l'un de nous pour une anorexie irréductible qui dure depuis six ans, des malaises, parfois des douleurs vives et tardives, après le repas, localisées surtout à la région cæco-appendiculaire. A l'examen, le cæcum, légèrement sensible, est le siège d'un clapotage important, c'est lui qui attire l'attention, bien que l'estomac soit aussi très atone. Le poids s'est abaissé de 10 kilogrammes. On pense à une appendicite. L'opération est pratiquée avec cæcopexie, plicature du cæcum ; mais elle ne donne aucune amélioration. Le port d'une ceinture antiptosique reste aussi totalement inefficace.

Les divers examens de laboratoire n'éclairent pas mieux le diagnostic : le nombre des hématies est de 4 000 000, le taux de l'hémoglobine à 60 p. 100, de l'acide chlorhydrique libre 0,10 et chlorhydrique total 0,50.

C'est alors que l'on songe à une affection plus générale et à une insuffisance hypophysaire. Les règles de la malade sont en effet supprimées, l'hyposthénie est générale. L'atonie gastro-intestinale est très marquée. La tension artérielle est à 9-6, le métabolisme de base est faible (— 28 p. 100). On envoie cette

jeune fille chez le Dr Fau, à Divonne, où elle recouvre la santé après une série d'injections hypophysaires, et, il faut le dire aussi, après une cure de repos, de silence et d'autorité.

Parfois les troubles digestifs simulent à s'y méprendre le *spasme du pylore*. L'observation suivante a déjà été publiée par l'un de nous avec Fau. En voici le résumé :

Mlle L..., trente ans, est entrée dans la maladie à l'âge de quatorze ans, jusque-là elle a été bien portante. Elle fut réglée normalement à l'âge de treize ans.

Le début de son histoire semble remonter à un régime trop sévère et trop sévèrement suivi. La malade commence à maigrir et perd l'appétit. Un peu plus tard, réfugiée de guerre, elle vit dans de mauvaises conditions et présente des troubles digestifs. Elle souffre de fringales, mais les douleurs apparaissent dès qu'elle mange : quelque chose se bloque, les aliments ne passent plus : elle ne vomit pourtant pas. En 1923, elle a des crises douloureuses de la fosse iliaque droite. En 1924, on lui enlève l'appendice sans résultat appréciable.

En 1929, elle consulte à Paris et fait une cure à Plombières qui l'améliore seulement de façon passagère.

En 1931, elle souffre de plus en plus, et localise cette fois ses douleurs dans la région pylorique. L'évacuation est lente, mais elle ne vomit toujours pas. Malgré l'avis des médecins, elle exige et finit par obtenir une gastro-entérostomie : mais cette opération ne donne aucun résultat durable et, les années suivantes, les souffrances persistent, l'état général s'altère rapidement, et à partir de 1932 l'amaigrissement est considérable.

En 1933, les règles deviennent irrégulières. En janvier, elles disparaissent, malgré plusieurs séries d'injections de folliculine. C'est alors, en 1934, qu'on l'envoie dans une maison de cure et de régime.

L'aspect général est mauvais, la tension artérielle est à 8-6. La malade est très découragée. Depuis des mois elle ne mange plus : un biscuit constitue toute son alimentation d'une journée ; elle n'est pourtant ni somnolente ni abattue.

On prescrit le repos absolu au lit, la diète lactée, puis des légumes, des œufs, enfin de la viande. Le traitement médicamenteux a comporté des extraits ovariens et hypophysaires, et, au mois d'août, du Prolan pendant vingt jours.

Le 28 août, les règles ont reparu, très courtes (un jour). Le 24 septembre, elles redeviennent normales, d'une durée de cinq jours, et le poids reprend de 33 à 48 et 52 kilogrammes. Rentrée chez elle en octobre, la malade a continué à progresser.

En résumé, ces observations comportent toutes un tableau assez univoque fait d'un amaigrissement qui bientôt confine à la cachexie, d'une asthénie de moyenne intensité et d'une atonie vasculaire et viscérale marquée. L'aspect vieillot de ces malades, leur peau sèche, leurs extrémités cyaniques leur donnent, pourrait-on dire, un air de famille. L'aménorrhée, l'abaissement du métabolisme complètent le syndrome. Certains troubles spéciaux du caractère apparentent nombre de ces observations à l'anorexie mentale. Nous voudrions insister sur la fréquence particulière chez ces malades d'une dyspepsie à symptomatologie fort variée, mais faite surtout de lenteurs des digestions, d'une dyspepsie asthénique plutôt que sécrétoire à laquelle la diminution du réflexe pilo-moteur et les symptômes cardio-vasculaires avec cœur petit, pouls petit, tension artérielle basse donnent sa véritable signification.

La défaillance des fonctions de l'hypophyse est indéniablement le substratum physio-pathologique de toutes les manifestations morbides de la maladie de Simmonds, mais la défaillance du *lobe postérieur* commande une partie de ce syndrome, le *syndrome léio-moteur.*

***

Nous nous permettrons de rappeler brièvement la constitution de la glande pituitaire en trois lobes : antérieur ou glandulaire, intermédiaire, enfin postérieur ou nerveux.

De ces trois lobes, le premier est de beaucoup le plus important par ses multiples actions physiologiques : il commande le développement de la taille, la répartition et le métabolisme des graisses, le fonctionnement de diverses glandes endocrines de l'organisme, la régulation même des sécrétions et des digestives en particulier. Ceci permet de

comprendre qu'il ait été rendu responsable, par son insuffisance, de la maladie de Simmonds.

Le lobe intermédiaire paraît avoir comme rôle primordial la régulation de la pigmentation; il nous intéressera peu dans le cours de cette étude.

Mais le *lobe postérieur* joue aussi un rôle fondamental : d'abord dans la régulation de la diurèse, surtout dans le tonus des fibres lisses de l'utérus, des vaisseaux, des viscères. Il est moins rarement incriminé. Pourtant on a pu séparer dans les extraits post-hypophysaires deux substances hormonales importantes qui diffèrent tant par leur constitution chimique que par leurs actions électives. De ces deux substances, l'*hypophamine* α ou *pitocine* est caractérisée par son rôle ocytocique ; mais l'autre, l'*hypophamine* β, la *pitressine*, est un principe tenseur et avant tout tenseur de la fibre lisse, un **principe léiostonique.**

L'origine de ces deux lobes, antérieur et postérieur, permet de les individualiser et de comprendre leurs fonctions très différentes. Les premières des substances hormonales, venues du lobe antérieur, sont sécrétées par les cellules chromophiles, éosinophiles ou basophiles, véritables cellules glandulaires. Les dernières proviennent de cellules d'apparence nerveuse, s'apparentent aux corps de Herring qui cheminent vers le troisième ventricule.

Les travaux classiques des cliniciens et des physiologistes font état, nous l'avons vu, surtout du lobe antérieur dans la cachexie hypophysaire. La défaillance de l'anté-hypophyse est évidemment responsable, nul ne saurait le discuter, de l'amaigrissement considérable que présentent ces malades, du retentissement sur les diverses glandes endocrines de l'organisme, de l'abaissement du métabolisme de base, de l'arrêt des fonctions menstruelles et génitales, des modifications chimiques du sang et en particulier de l'hypoglycémie, en un mot des insuffisances thyroïdienne, ovarienne, surrénale et peut-être aussi pancréatique secondaires. Ce sont là des *signes glandulaires.*

L'insuffisance anté-hypophysaire a été rendue responsable également de la diminution de la *sécrétion gastrique* au cours de la maladie de Simmonds. La disparition de cette sécrétion chez l'animal hypophysectomisé, l'apparition, au niveau de la muqueuse gastrique, de nombreuses vacuoles dans les cellules avec désintégration chromatinienne ont été reproduites expérimentalement. Ces constatations semblent en accord avec l'effet de la diminution de la sécrétion chlorhydrique constatée par Reiche et aussi par l'un de nous au cours de la maladie de Simmonds. Mais de nombreuses contradictions peuvent être relevées. D'abord dans le domaine expérimental, où de nombreux physiologistes, Rogers, Hess, Pal, Dodds, ont constaté chez le chien hypophysectomisé et porteur d'un petit estomac de Pavlow la même diminution de la sécrétion et de l'acidité gastrique après l'injection d'extrait hypophysaire qu'après la suppression de l'hypophyse.

Quoi qu'il en soit, l'insuffisance fonctionnelle du lobe antérieur conditionne indiscutablement les symptômes les plus importants de la maladie de Simmonds, troubles de la nutrition, désordres glandulaires et même défaillance sécrétoire. Il s'agit là de faits indiscutables, vérifiés par la clinique, l'expérimentation, la thérapeutique.

Depuis longtemps déjà, l'un de nous a montré qu'il fallait faire une place spéciale, dans la symptomatologie de cette affection, à l'insuffisance de la post-hypophyse qui produit une atonie de la fibre musculaire lisse de toutes les fibres lisses.

Les caractères des troubles digestifs, nous l'avons vu dans nos observations, sont assez particuliers en effet. Il s'agit d'*atonie* gastrique, associée dans quelques cas, il est vrai, à un spasme pylorique, d'atonie intestinale où la constipation domine habituellement. Parfois d'atonie vésiculaire, qui permet certaines crises douloureuses de l'hypocondre droit, la coudure du col de la vésicule et sa distension douloureuse étudiée par l'un de nous avec Debray et reprise par Chiray sous une forme plus générale. Parfois encore d'atonie typhlo-colique droite qui est responsable du clapotage spécial, de la sensibilité de la fosse iliaque droite et des appendicectomies aussi fréquentes qu'inefficaces subies par ces malades.

Toutes ces manifestations, fort variables il est vrai d'une observation à l'autre, mais très fréquentes, évoquent immédiatement la paralysie de la fibre lisse des viscères.

Mais il est d'autres fibres lisses, celles des vaisseaux et de la *peau*, et il est possible de signaler l'absence fréquente du réflexe pilomoteur habituel chez ces malades. Recherché par frôlement de la peau, le réflexe est absent ou tout au moins fort discret. De même, l'érythème ne se produit guère après excitation de la peau. Ainsi se constitue un véritable syndrome cutané de la maladie de Simmonds lié, semble-t-il, à la paralysie des muscles arrectores lisses et des muscles des parois vasculaires dermiques.

Il y a aussi les *artères* dont l'atonie est si particulière et sur quoi nous allons insister.

Les constatations que nous avons faites en examinant l'appareil vasculaire artériel de nos malades sont bien suggestives.

La palpation de l'artère radiale montre une pulsation petite, à peine perceptible. L'artère elle-même n'est pas sentie au doigt dans sa forme, mais seulement dans son soulèvement.

Les courbes sphygmographiques montrent une courbe abaissée avec dicrotisme normal ; le tracé dessine un soulèvement aigu, pointu, comme dans l'insuffisance aortique, mais avec un sommet assez bas. L'artère, qui a conservé sa contractilité, « retombe » vite.

La tension artérielle est basse dans toutes les observations. C'est d'ailleurs la règle dans cette affection au cours de laquelle les chiffres de 80-50 millimètres de mercure sont loin d'être exceptionnels et rappellent ceux que l'on constate dans la maladie d'Addison.

La courbe oscillométrique montre un indice fort diminué avec une amplitude de 0,5 et une courbe en dôme avant tout traitement.

Nous avons pratiqué plusieurs recherches destinées à nous faire entrevoir le sens de ces constatations. Plus que les épreuves d'ordre pharmacodynamique, ce sont celles d'ordre mécanique, les épreuves de *position*, pourrions-nous dire, que nous avons effectuées.

En palpant l'artère, le bras étant sur le plan du lit, *le pouls est à peine perceptible* ; l'artère ne se sent pas ; l'élévation du bras supprime absolument la pulsation radiale ; mais l'*abaissement de ce bras* en dessous du plan du lit, pendant verticalement, *fait reparaître le pouls*. La prise de la tension dans ces trois positions montre, quand on abaisse le bras, un accroissement des chiffres de la maxima, de la minima et de l'indice oscillométrique ; la tension passe à 10 ou 11, l'indice, pour une tension de 9, atteint à 3,5. Mais les variations de ces chiffres ne rendent pas suffisamment compte du fait primordial, l'artère se perçoit en position déclive, elle est volumineuse, dilatée, *pleine*, presque comme gonflée. Il semble que la paroi artérielle ait perdu sa tonicité autant et plus que son pouvoir contractile. En position déclive, elle se laisse distendre non plus à la manière d'un tube de caoutchouc, mais d'un tube d'étoffe, de toile, qui serait brusquement rempli d'eau.

La percussion de l'artère radiale augmente aussi la tension et l'indice oscillométrique. La tension de 10-7, avec un indice à 1, passe, après percussion, à 11-7 avec un indice à 2. Il est vrai que les résultats de la percussion artérielle sont difficiles à interpréter ; le simple fait de la mesure de la tension artérielle répétée à de courts intervalles peut provoquer, comme on le sait, l'élévation de l'indice oscillométrique. La compression de l'artère par le brassard semble avoir à elle seule un effet excito-moteur manifeste.

De cette brève étude, faite dans les deux premiers cas que nous rapportons ici, le signe de la *plénitude artérielle* en position déclive paraît le fait le plus marquant. Il témoigne, sans nul doute, de la perte de l'élasticité, de la tonicité, de la réflectivité artérielles ; le vaisseau semble se laisser *forcer* sous l'action de l'afflux sanguin, par l'addition de l'ondée systolique et de la pesanteur.

Nous voyons donc, au cours de la maladie de Simmonds, s'affirmer un **état atonique général des fibres lisses** du tube digestif d'abord, des muscles de l'appareil pilo-sébacé, ensuite enfin des vaisseaux. La musculature de tous ces appareils est faite de fibres lisses. Le muscle lisse s'oppose en tous points, on le sait, au muscle strié : sa contraction est lente mais durable, comme figée, continue, globale, elle se fait sans dégagement appréciable de chaleur, sans oscillations. Et elle subit deux influences :

D'abord celle du système nerveux organo-végétatif qui préside à la contraction des fibres lisses par l'intermédiaire du sympathique et du parasympathique, dont l'action est opposée sur les artères et les viscères : si bien que l'excitation du sympathique relâche

les vaisseaux, mais contracte les viscères ; que la vagotonie contracte les viscères et dilate les vaisseaux. C'est par un mécanisme identique, nerveux, qu'agissent les poisons sympathicomimétiques ou vagomimétiques tels que l'adrénaline, la pilocarpine, etc., qui ont sur les deux ordres d'appareils deux effets opposés.

Elle a aussi sa personnalité, son autonomie. Elle contient des appareils locaux générateurs de l'activité organique, constituée par les cellules chromaffines des organes qui influent sur son fonctionnement.

Elle a aussi sa texture propre et sa sensibilité chimique. C'est pourquoi certaines excitations chimiques ont une action directe et parallèle. L'ergotamine, par exemple, a la même action sur le muscle vasculaire et le muscle viscéral, indépendamment des nerfs qui l'innervent. Fait curieux, la post-hypophyse agit surtout sur le muscle lisse, et cela en vertu de sa constitution spéciale et même après section des divers filets nerveux qui l'abordent.

Est-il besoin de rappeler que la vaso-constriction a été bien étudiée il y a vingt ans par Baudouin, qui montra le premier l'action, sur la tension artérielle de l'animal, d'un extrait de lobe postérieur d'hypophyse ? Une première injection, après une chute passagère, amène une élévation de la tension. Une deuxième injection ne produit que l'élévation tensionnelle ; une troisième ne produit plus ni chute, ni élévation.

Cette constriction des vaisseaux, qui se fait par action directe, n'est peut-être pas de même ordre, de même intensité au niveau des divers territoires vasculaires. Elle existe cependant au niveau de la circulation coronaire, elle est très puissante sur la circulation cérébrale. La vaso-constriction semble prédominer sur les vaisseaux de l'organisme dépourvus de fibres accélératrices, et l'effet hypertenseur coexiste avec la bradycardie.

L'injection d'extraits hypophysaires agit d'abord sur les artères et les artérioles, puis sur les capillaires et produit une pâleur accentuée des téguments. Elle a prouvé son efficacité dans le traitement des hémorragies viscérales dont Rist a codifié l'emploi.

La post-hypophyse agit sans doute sur l'appareil pilo-sébacé qui a des fibres musculaires lisses, les arrectores. Mais cette action n'est pas expérimentalement démontrée.

Enfin les rapports entre l'hypophyse et la musculature lisse du tube digestif sont connus. Drouet a vu se produire, chez l'animal, des contractions gastriques et intestinales très puissantes après injection de lobe postérieur d'hypophyse. Dans des conditions expérimentales voisines, Brouha et Simonnet, Gaultier ont pu noter des contractions pyloriques. Il nous semble donc possible d'attribuer l'asthénie des fibres lisses du tube digestif à une insuffisance de la sécrétion post-hypophysaire, et peut-être la diminution des sécrétions digestives dépend elle aussi de cette asthénie des vaisseaux qui irriguent la muqueuse.

Les rapports entre ces divers troubles si fréquemment notés au cours de la cachexie hypophysaire affirment l'existence d'un syndrome de fibre lisse, dû à l'insuffisance de cet organe léiostonique qu'est la post-hypophyse. Ce syndrome est bien voisin de la **léiasthénie** décrite par l'un de nous avec Baumann. Peut-être peut-on dire que l'insuffisance post-hypophysaire est à l'origine de toute léiasthénie générale ?

***

De cette étude nous pouvons tirer quelques conclusions concernant le traitement de la maladie de Simmonds. Il nous semble indispensable de faire intervenir des médications à action directe sur la musculature lisse. A côté de l'ergotamine, la plus large place sera faite aux extraits post-hypophysaires. Mais ceux-ci sont inactifs par voie buccale ; ils seront donc prescrits en injections d'ampoules contenant un demi à un quart de lobe postérieur par voie sous-cutanée, par série de dix injections, à raison d'une tous les deux jours.

Ce traitement sera associé aux préparations calciques et vitaminées qui seront données, par exemple, dans la semaine qui suit les règles, à la folliculine qui sera faite en injection par voie buccale dans la deuxième semaine et au lobe antérieur d'hypophyse qui, pendant la troisième semaine, introduit soit par voie buccale, ou mieux sous-cutanée par série de quatre ampoules, une tous les deux jours.

Il ne faut pas manquer de traiter par le repos et le calme, par l'autorité au besoin,

l'état mental de ces malades qui bien souvent sont incapables de guérir dans le milieu familial.

Bibliographie.

M. LOEPER et R. FAU, Cachexie hypophysaire et anorexie mentale (*Le Monde médical*, n° 888, 1er octobre 1936).

M. LOEPER, Cachexie hypophysaire (*Le Concours médical*, n° 26, 27 juin 1937).

M. LOEPER et J. BROUET-SAINTON, Le diagnostic de la cachexie hypophysaire. Anorexie mentale et insuffisance glandulaire par inanition (*Le Progrès médical*, n° 41, 9 octobre 1937).

M. LOEPER, La dyspepsie hypophysaire (*Annales de clinique et de pharmacodynamie*, avril 1939).

M. LOEPER, *Aux confins de la dyspepsie* (1940, 304 pages, Masson et Cie, édit.).

BLOCK AURICULO-VENTRICULAIRE PARTIEL, AVEC PÉRIODES DE LUCIANI, AU COURS D'UNE MALADIE DE BASEDOW (1)

PAR

R. DUPÉRIÉ

Professeur à la Faculté de médecine de Bordeaux.

Constater un pouls ralenti chez un basedowien est un fait digne d'attirer l'attention, la tachycardie étant tenue pour l'un des signes les plus constants de l'hyperthyroïdie. « Nous n'en avons jamais observé de cas où ce symptôme fît défaut, ont écrit P. Demoor et J. Slosse, et nous n'en connaissons pas de relation probante dans la littérature. » On comprendra avec quel intérêt nous avons suivi l'observation ci-dessous :

Renée D..., vingt-sept ans, infirmière, entre le 22 février 1937 dans notre service parce que, dans la nuit du 20 février, elle a ressenti une crise de palpitations cardiaques avec sensations d'étouffement, d'arrêt du cœur, d'angoisse.

A l'examen de cette malade, on est aussitôt frappé par l'éclat spécial de son regard, une exophtalmie manifeste, un goitre homogène, rénitent, du type basedowien. Cet aspect spécial fut remarqué pour la première fois par son entourage en janvier 1936. Le diagnostic de goitre exophtalmique fut alors posé, en même temps qu'apparaissaient chez elle des bouffées congestives de la face, une sensation permanente de chaleur, un éréthisme nerveux très pénible, du tremblement, un caractère irritable et inquiet, une grande asthénie.

Une cure de solution de Lugol continuée pendant un mois provoqua une amélioration peu durable. Le 15 mai 1936, le métabolisme basal fut trouvé augmenté (+ 93 p. 100). L'état demeura stationnaire pendant toute l'année 1936, avec des améliorations transitoires sous l'effet du Lugol, pris de façon très irrégulière et à des doses qui ne sont pas précisées. Le 14 janvier 1937, le métabolisme basal était à + 38 p. 100.

Au début de février 1937, survint un état infectieux d'allure « grippale » avec angine au début, fièvre légère, asthénie plus marquée. Cet état durait encore lors de la crise cardiaque qui a provoqué l'entrée de la malade à l'hôpital.

Le 23 février, la température est encore à 38°,8, sans autre explication pour cette fièvre qu'une gorge un peu rouge. En plus des signes déjà décrits on constate du tremblement, un aspect anxieux, agité. La malade dit ne pas avoir sensiblement maigri depuis un an. Son poids actuel est de 54 kilogrammes.

L'examen cardio-vasculaire montre un pouls ralenti : battant à 58 pulsations par minute, régulier ; il existe un éréthisme marqué des vaisseaux du cou ; à l'auscultation du cœur, le premier bruit est sourd, un peu soufflé à la pointe ; le deuxième bruit est éclatant au foyer aortique. Tension artérielle : 15-5, indice oscillométrique 3,5. Dyspnée d'effort avec palpitations et légère angoisse ; aucun signe de congestion viscérale, foie et rate sont normaux.

Dans les urines, on note : albuminurie minime (8 centigrammes pour 1000), urobilinurie, coefficient de Maillard, 0,13.

Dans le sang : azotémie, 0 gr. 28 ; cholestérolémie, 1 gr. 50 ; les réactions de Bordet-Wassermann, de Kahn, de Meinicke sont négatives.

Les jours suivants, la température continue

(1) Ce travail, entrepris avec l'aide du Dr J. Grè, resta longtemps interrompu après sa mort prématurée. Nous tenons à rappeler ici le nom de notre collaborateur regretté.

d'osciller autour de 38°, elle ne redeviendra normale qu'à partir du 1er mars. Le pouls reste lent et descend à 50 pulsations le 24 février ; il est tantôt régulier, tantôt irrégulier. Le 27 février, pour trouver une explication à cette bradycardie anormale, on fait pratiquer un électrocardiogramme. Celui-ci révèle un block auriculo-ventriculaire partiel.

Voici le compte rendu que M. le Dr Guénard a eu l'amabilité de nous remettre : « Arythmie par block partiel auriculo-ventriculaire, caractérisé par une suite irrégulière de périodes de Luciani, périodes au cours desquelles se manifeste un allongement progressif du temps de conduction auriculaire jusqu'à un manque ventriculaire. On note comme valeurs successives de P. R. : 0s,32 — 0s,42, intermittence.

L'oreillette bat à un rythme fixe, régulier, de 92. Le rythme ventriculaire est irrégulier du fait des intermittences et de son ralentissement progressif au cours des périodes de Luciani. On note la succession : 87, 78, 51, 84, 84, 50.

Pas d'anomalie des complexes ventriculaires. »

Un orthodiagramme montre un cœur de dimensions normales, plutôt petit.

La bradycardie persiste jusque vers le 10 mars. A ce moment, le pouls remonte assez rapidement à 100, 110, et redevient régulier ; la température est redevenue normale. Le 11 mars, le métabolisme basal est de + 32 p. 100. La malade quitte l'hôpital le 12 mars.

Jamais, depuis lors, bien que l'hyperthyroïdisme persiste, aucun ralentissement du pouls n'a été observé. Le 7 avril 1937, le Dr Guénard veut bien, à notre demande, pratiquer un nouvel électrocardiogramme dont voici le compte rendu : Rythme régulier à 90-95 ; P. = 0s,08 ; P. R., = 0s,23 ; Q. R. S. = 0s,07 ; S. T. = 0s,10 ; T. = 0s,13. Q. R. S. T. = 0s,30. Pas d'extrasystoles. Complexés ventriculaires normaux. Block fruste d'involution, caractérisé par un léger allongement des temps de conduction auriculo-ventriculaires (P. R. = 0s,23).

Depuis, le pouls a continué de battre régulièrement aux environs de 90, et les troubles fonctionnels qui avaient précédé et suivi l'entrée à l'hôpital n'ont jamais reparu.

Les antécédents de cette malade sont assez chargés : coqueluche à trois mois, rougeole à cinq ans, diphtérie à dix ans. A vingt et un ans, après une grossesse très pénible, elle accouche d'un enfant atteint de maladie bleue qui meurt de méningite à dix mois. A vingt-deux ans, fausse couche de deux mois. A vingt-quatre ans, elle met au monde un enfant actuellement bien portant. A vingt-cinq ans, il y a deux ans, elle eut une scarlatine grave au cours de laquelle son cœur donna des inquiétudes sans qu'elle puisse préciser davantage. Elle présente enfin depuis longtemps une tendance aux angines.

Son père est mort d'accident ; sa mère, quatre frères et trois sœurs sont bien portants.

Addendum : dans le courant de l'hiver 1937-1938, cette malade, très gênée par les manifestations nerveuses de son hyperthyroïdie, a été opérée par le professeur Jeanneney, qui a pratiqué la thyroïdectomie. Opération et suites opératoires ont été simples, sans incident cardiaque. Depuis, l'amélioration persiste.

En résumé, chez une jeune femme atteinte d'hyperthyroïdie modérée mais indéniable, on a vu apparaître, au décours d'un état « grippal » ayant débuté par une angine et accompagné de fièvre légère, une bradycardie tout à fait anormale. Ce trouble dura quelques jours, puis disparut pour ne plus se reproduire.

Parmi les hypothèses susceptibles d'être proposées pour expliquer cette anomalie, celle d'une bradycardie sinusale par inhibition vagale passagère se présentait naturellement, car on connaît l'amphotonie si fréquente chez les basedowiens. Mais nous devions également envisager la possibilité d'un trouble de la conduction auriculo-ventriculaire, soit par lésion hisienne, soit du fait du caractère transitoire du phénomène, par imprégnation toxi-infectieuse passagère du faisceau de His au cours d'un état « grippal » surajouté à une thyréotoxicose antérieure.

Les électrocardiogrammes, dont nous remercions le Dr Guénard d'avoir bien voulu nous remettre le compte rendu détaillé, devaient éclairer ce diagnostic délicat. Au cours de la phase de bradycardie, les oreillettes battaient à 90-92, alors que les ventricules donnaient 50 systoles. Lorsque la bradycardie disparut, les

ventricules ont battu à 90-92 et nous pouvons supposer que ce rythme était le rythme normal, habituel chez cette malade. La bradycardie n'était donc pas d'origine sinusale, elle était due à un trouble de la conduction auriculo-ventriculaire. Si cette bradycardie était tantôt régulière, tantôt irrégulière, c'est qu'il s'agissait d'un block partiel avec périodes de Luciani d'importance croissante. Nous estimons donc que, dans la mesure où l'électrocardiogramme nous renseigne à ce sujet, l'hypothèse d'une bradycardie sinusale par inhibition vagale et amphotonie peut être éliminée.

Tout se ramène en définitive à un trouble de la conduction. Un nouveau problème restait à élucider : dans quelle mesure ce trouble peut-il être attribué à l'hyperthyroïdie, au cours de laquelle nous l'avons observé ? Ici la question est difficile à résoudre : d'abord notre cas n'est pas « pur » : l'état infectieux récent, les maladies antérieures (angines répétées, diphtérie, scarlatine avec troubles cardiaques) pouvaient, par l'intermédiaire d'une myocardite aiguë ou résiduelle, être tenus responsables de l'épisode actuel ; d'autre part, le caractère transitoire des accidents n'a pas permis de leur appliquer le critère thérapeutique, le traitement de l'hyperthyroïdie. Force nous a été, pour y trouver quelque présomption, de nous borner à consulter la littérature qui a trait aux troubles de la conduction auriculo-ventriculaire au cours de l'hyperthyroïdie.

Les troubles du rythme cardiaque sont une des manifestations les plus fréquentes de l'hyperthyroïdie. Ce sont les troubles de la contractilité auriculaire qui prédominent : la fibrillation auriculaire paroxystique ou permanente est le trouble principal. Les anomalies de la conduction auriculo-ventriculaire sont beaucoup plus rares, la dissociation complète est exceptionnelle.

Dans une revue de la littérature concernant les rapports de l'arythmie cardiaque et de l'hyperthyroïdie, Davis et Smith, en 1933, ne relèvent que 4 cas de heart-block complet : ce sont les cas de Merklen (1882), de De Vries Reilingh (1915). Dameshek, analysant en 1924 les cas d'arythmie notés dans une série de 141 observations d'hyperthyroïdie, a trouvé la preuve électrocardiographique d'une dissociation complète dans deux cas. Il convient de noter que tous ces accidents furent transitoires et guérirent parfaitement.

Un peu plus nombreux sont les cas de troubles plus légers de la conduction. Lewis (1913) cite un malade antérieurement atteint de crises répétées de rhumatisme fébrile, qui eut, après thyroïdectomie pour goitre exophtalmique, un heart-block partiel suivi d'un simple allongement du temps de conduction auriculo-ventriculaire. Krumbhaar (1918) note, sur 51 cas étudiés, deux observations d'allongement de l'intervalle PR. Dans une série de 298 cas, Willins Boothby et Wilson (1923) n'ont trouvé qu'un fait d'allongement de PR égal à 0s,28. Dans son travail de 1924, Dameshek cite, en plus des deux cas de heart-block complet, deux cas d'allongement du temps de conduction. Sur 86 cas de goitre exopthalmique, Andrus ne trouve qu'un cas de heart-block, dont il ne précise pas le type. Goodall et Rogers (1927) ont trouvé un allongement de PR sans autre altération plus importante de la conductibilité dans 242 cas sur 787 observations d'hyperthyroïdie. Eason (1930), Cameron et Hill (1932) citent, le premier, un cas, les seconds, deux cas de heart-block partiel chez des basedowiens. En plus du caractère bénin et transitoire de ces troubles, il faut noter la grande fréquence de poussées inflammatoires naso-pharyngiennes et amygdaliennes, précédant immédiatement, chez ces malades, l'apparition de l'arythmie. La plupart des auteurs conviennent que l'infection de la gorge est un facteur étiologique important dans la production du heart-block.

A côté de ces faits positifs, il faut noter que Smith et Colvin, White et Aub, Kerr et Hensel, analysant 185 cas d'hyperthyroïdie, n'ont pu y relever la trace d'aucun trouble de la conductibilité auriculo-ventriculaire.

Passant en revue les cas réunis à la clinique Mayo depuis 1923, dans lesquels l'électrocardiogramme fournissait la preuve d'un heart-block complet, Davis et Smith ont trouvé 6 observations de sujets atteints de goitres exophtalmiques ; contre leur attente, aucun cas de blocage ne survint chez des porteurs de goitre adénomateux avec hyperthyroïdie. Trois des patients avaient eu une amygdalite aiguë très peu avant le début de l'arythmie, l'un d'eux avait eu la scarlatine.

Dans le seul cas mortel, la nécropsie montra une lésion inflammatoire intéressant la région du faisceau de His, où put être démontrée la présence de microbes Gram positifs, diplocoques ou streptocoques en courtes chaînettes. Dans les deux cas où l'apparition du heart-block ne s'associa pas à une infection aiguë, il y a lieu de croire que le blocage fut facilité par l'action de la digitale sur un faisceau auriculo-ventriculaire antérieurement altéré. Dans les cas où une infection aiguë survint, les auteurs présument que l'hyperthyroïdie prédisposa le malade au développement de l'infection aiguë et aussi à la participation secondaire du myocarde, grâce à quoi le heart-block survint.

Depuis le mémoire de Davis et Smith, les faits de dissociation auriculo-ventriculaire au cours de la maladie de Basedow ne sont plus guère cités que comme cas isolés ou à titre épisodique, dans des revues générales sur les troubles cardio-vasculaires du goitre exophtalmique.

C'est ainsi que, basant son opinion sur l'étude de 382 cas, Jonas conclut, en 1935, que la dissociation complète, les blocks de branche et d'arborisations sont exceptionnels dans la maladie de Basedow. Pour M. Labbé (1934), il est même douteux que ces troubles appartiennent à l'hyperthyroïdie.

Meyer et Stahl (1934) constatent la rareté des troubles de la conductibilité dans la maladie de Basedow.

Kremer et Laplace (1936) ont observé un heart-block après traitement par les rayons X d'un cas de thyréotoxicose.

Stener (1936) cite un cas de heart-block complet chez une femme de trente-neuf ans hyperthyroïdienne. A l'admission, la température était de 38° ; sous l'effet du Lugol, tout disparut en quatre jours et ne revint plus jamais ; une opération ultérieure fut très bien supportée. Malgré la fièvre, l'auteur ne croit pas à une origine infectieuse, car les leucocytes du sang étaient en nombre normal et l'action du Lugol parut décisive.

Maher et Sittler (1936), étudiant 180 cas de thyréotoxicose avec cardiopathies, notent, parmi les hyperthyroïdiens avec hypertension, quelques cas de block de la branche gauche ou de block partiel avec prolongation du temps de conduction auriculo-ventriculaire ; les patients de ce groupe présentent tous les symptômes caractéristiques de l'hypertension ; la défaillance cardiaque semble résulter de la thyréotoxicose surajoutée. Chez 23,3 p. 100 des basedowiens étudiés, on notait la coexistence de cardiopathies rhumatismales ; dans quatre de ces cas, on relevait divers degrés de blocage et, chez deux malades, une dissociation complète mais transitoire. Vingt patients (11,1 p. 100) étaient basedowiens et artérioscléreux (sclérose coronarienne ou sclérose généralisée) ; chez tous on notait des crises d'angor : un seul cas de dissociation auriculo-ventriculaire complète permanente a été relevé dans ce groupe. Pour les auteurs, la thyréotoxicose ne joue dans tous ces faits que le rôle d'un agent catalytique qui hâte ou précipite le cours de l'affection cardiaque antérieure.

Bascourret (1938) fait remarquer que, dans bien des cas, les bradycardies sont des processus réactionnels secondaires à une phase de tachycardie, et il ajoute : « Un exemple typique de ces faits est le suivant : une jeune femme atteinte de maladie de Basedow, dont le taux de pulsations oscillait en permanence entre 120 et 140, fait, à l'occasion d'une défervescence de maladie infectieuse (pyélonéphrite aiguë), un état de shock assez impressionnant avec une bradycardie à 40, une hypotension artérielle marquée et des lipothymies ; quelques jours après, la tachycardie avait repris son taux habituel. »

J. Enesco et N. Vacareanu citent à l'Académie de médecine de Roumanie (1939) un cas de troubles de la conductibilité auriculo-ventriculaire avec périodes de Luciani-Wenckebach au cours de la maladie de Basedow. Ils ont trouvé chez une malade à goitre basedowifié, qui avait le pouls fréquent et arythmique, en même temps que la tachycardie (120), des troubles de la conductibilité sous forme de périodes de Luciani-Wenckebach. Immédiatement après l'opération, les troubles de la conductibilité ont été encore plus prononcés, un block 2/1 a paru. Vingt-deux jours après l'opération, la conductibilité s'est améliorée. Sur l'électrocardiogramme on remarque seulement un block simple (PR = 0s,28). Au cours de la discussion qui suivit cet exposé, Danielopolu vit dans cette observation un exemple qui prouve une fois de plus l'ampho-

tonie basedowienne à prédominance sur le groupe excitateur.

Résumées, les opinions des auteurs conduisent aux propositions suivantes :

Les troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, dissociation complète, block partiel, block de branche ou d'arborisations, sont relativement rares au cours de la maladie de Basedow ; il n'est cependant pas démontré que l'hyperthyroïdie n'a aucune part sur leur production.

Quand ils apparaissent, ils sont le plus souvent imputables à une affection cardiaque antérieure et ont alors pour cause la maladie rhumatismale, l'hypertension ou l'artériosclérose.

Parfois encore ils peuvent être le fait d'une affection aiguë intercurrente ; à cet égard, les infections des voies respiratoires supérieures, les angines aiguës jouent un rôle indéniable ; parfois, enfin, c'est une administration intempestive de digitale, un traitement radiothérapique ; on peut encore les voir survenir dans les jours qui suivent la thyroïdectomie.

Dans tous ces faits, la thyréotoxicose semble jouer un rôle favorisant, exercer une « action catalytique » qui facilite et seconde l'évolution de l'atteinte cardiaque antérieure ou intercurrente. Cette sensibilisation du muscle cardiaque, peut-être provoquée par la pénurie des réserves de glycogène myocardique, serait à l'origine de la « méiopragie », de la myocardie basedowienne.

Complet ou partiel, le heart-block de la maladie de Basedow est en général transitoire et bénin. Cette constatation diminue la valeur que certains accordent à l'iode pour la guérison rapide de ces troubles. Le seul cas mortel cité dans la littérature a permis la constatation histologique d'une lésion inflammatoire du faisceau de His, avec présence *in situ* de microbes Gram positifs. Ces faits et le résultat des tracés électrocardiographiques militent contre l'opinion qui fait des bradycardies, au cours du Basedow, une manifestation d'hypervagotonie, un signe de l'amphotonie fréquente chez ces sujets.

Si, à la lumière de ces renseignements, nous considérons le cas personnel que nous publions, nous constatons qu'il est conforme au type habituel des troubles de la conductibilité dans les thyréotoxicoses. Chez une jeune basedowienne dont l'histoire pathologique est riche en affections funestes au myocarde (diphtérie, scarlatine, angines) survient, au cours d'une atteinte fébrile « grippale » avec angine, un épisode transitoire de bradycardie avec troubles fonctionnels accusés. La bradycardie guérit peu de jours après la défervescence de l'infection déclenchante. Les tracés électrographiques signalent l'existence temporaire d'un block partiel avec périodes de Luciani-Wenckebach. A notre avis, cet épisode bradycardique est en relation avec l'existence soit d'une lésion inflammatoire légère, soit d'une imprégnation toxinique du faisceau de His, préparé, chez cette malade, par les atteintes infectieuses antérieures et sensibilisé par la thyréotoxicose.

Bibliographie.

La bibliographie antérieure à 1933 sera recherchée dans le mémoire de A. Davis et H. Smith (*Americ. Heart Journ.*, vol. IX, n° 1, octobre 1933, p. 81-89).

Azerad, *Encyclop. médic.-chirurg.*, Glandes endocrines, 2e édit., 1939.

Bascourret, *Encyclop. méd.-chir.*, Système végétatif, syndromes cardio-vasculaires, 13504 C, p. 2.

Digilio, *Am. Heart Journ.*, 15, 116-118, janv. 1938.

Demoor (P.) et Slosse (J.), *Rev. franç. endocr.*, p. 157-184, 1931.

Enesco (J.) et Vagareanu (N.), *Bull. Acad. médec. Roumanie*, p. 174-178, 1939.

Jonas, *Acta Medic. Scandin.*, 82, 433-464, 1934 ; — *Ann. de médecine*, mars 1935.

Labbé (M.), *Arch. mal. du cœur*, décembre 1934.

Lamb, *Med. Times and Long-Island Med. Journ.*, 61, 234, août 1933.

Kramer et Laplace, *Am. Heart Journ.*, 11, 227, février 1936.

Maher et Sittler, *Journ. Amer. Med. Assoc.*, CVI, n° 18, p. 1546, 1936.

Maher, Sanders, Plice et Wosika, *Amer. Heart Journ.*, 17, 741, juin 1939.

Meyer et Stahl, *Arch. malad. cœur*, p. 143, 1934.

Muster, Jaffe, Dack, *Journ. Mount Sinaï Hosp.*, 4, 100, juillet 1937.

Stener, *Amer. Heart Journ.*, XI, 5, mai 1936.

Zoilmann, *Medic. Record*, février, 1-15, 1939.

TRAVESTISSEMENT ET DÉMENCE PRÉCOCE

PAR MM.

Henri DESOILLE
Professeur agrégé.

Charles DURAND et **Lionel VIDART**
Chefs de clinique à la Faculté de médecine de Paris.

Les travestis ont toujours, et depuis longtemps, attiré l'attention de nombreux auteurs. L'aspect de ce syndrome curieux est, en effet, assez multiple pour mériter d'être étudié à de nombreux points de vue. Les journalistes, les hommes de lettres, les cinéastes ont su parfois tirer parti d'un cas de travestissement, voué de ce fait à la publicité. Dans le domaine scientifique, les historiens, les endocrinologues, les médecins légistes, les psychiatres, enfin, se sont penchés sur ce problème délicat. Chaque époque de notre histoire a eu, peut-on dire, son travesti célèbre. Les plus connus d'entre eux restent l'abbé de Choisy, le chevalier d'Éon, George Sand. La vie de l'abbé de Choisy, le plus réputé des travestis du XVIIe siècle, a été l'objet d'excellents mémoires de M. Laignel-Lavastine, de M. Lévy-Valensi et de son élève Vinceneux. En province sous le nom de la comtesse de Barres, à Paris sous celui de Mme de Sancy, jamais « il ne sut renoncer au plaisir d'être belle » (Agnès Masson). Rien ne le charmait davantage que ses succès de « jolie femme » aux bals et aux réceptions de la Cour. Au XVIIIe siècle, les aventures du chevalier d'Éon défrayèrent la chronique mondaine. La nature exacte de son sexe passionna, à l'époque, l'opinion publique. En 1715, il était devenu, par ordre du roi, chevalière d'Éon. A partir de ce moment il s'habilla en femme jusqu'à sa mort. Son entourage fut alors stupéfait de découvrir qu'il était du sexe masculin. Au siècle suivant, George Sand étonnait ses contemporains par son cigare, son allure masculine, ses costumes d'homme qu'elle portait seulement par intermittences. Cette tenue était, paraît-il, pour elle, « une source d'inspiration et d'énergie » (Agnès Masson).

Le travestissement extériorise, à l'habitude, des dispositions psycho-sexuelles particulières jusque-là difficilement contenues. Le comportement des travestis est souvent bizarre, témoignant d'un état de déséquilibre psychique plus ou moins prononcé. Mais de tels sujets sont rarement de véritables aliénés. Nous allons rapporter aujourd'hui l'histoire d'un travesti atteint d'une psychose délirante paranoïde. Un jour, cet homme de trente-cinq ans est appréhendé dans la rue, revêtu d'un costume féminin. Il porte des boucles d'oreilles, il a les lèvres fardées, ses joues sont poudrées de rose, ses sourcils sont marqués de noir. Nous sommes amenés à l'interroger sur son étonnant accoutrement. Il nous apprend que tous ces vêtements de femme ont été faits par lui. Depuis trois mois, il emploie une grande partie de son temps à des travaux féminins. Sa femme travaille au dehors et gagne l'argent du ménage. Lui, pendant ce temps, coud, balaie, fait la cuisine, lave « du linge blanc ». Rien d'autre ne l'intéresse. Ce qui lui plaît au mieux, c'est de couper et de coudre des dessous de femme, des corsages, des jupes. Et puis, un jour, il ne se contente plus de confectionner maladroitement tous ces vêtements légers. Il les porte chez lui, au moment où il coud. Mais, bientôt, cela même ne lui suffit plus, et il sort dans la rue revêtu des costumes coupés et cousus par ses soins. Peu après, ses agissements paraissent suspects au voisinage, qui suscite son arrestation. Il donne sur sa conduite des explications variables, puériles, voire même, à certains moments, réticentes et contradictoires. Il nous dit textuellement à ce sujet : « Je suis porté sur la femme, surtout en cervelle, mais je n'ai aucune idée particulière là-dessus : cela m'amuse. Je m'habille en femme aussi pour ne pas paraître ridicule si, par hasard, quelqu'un me surprend en train de coudre. » D'ailleurs, il prétend n'être pas le seul à se travestir ainsi. Il en a « démasqué » beaucoup et il a entendu dire : « Puisque tu en as démasqué, tu t'y mettras aussi par punition. » Il exprime ainsi, à n'en pas douter, des idées dont la nature est très nettement délirante. Ce délire, souvent incompréhensible, difficile à pénétrer, incohérent, contradictoire, sans aucune organisation systématique, est bien le type du délire paranoïde. Le travestissement, chez ce délirant, s'accompagne d'idées de transformation sexuelle. Il lui semble que sa verge et ses bourses sont remontées jusqu'au nombril. Il a l'impression, par moments, d'être « ni homme, ni femme ». Il s'imagine être « castré ». A deux ou trois reprises il a

cru avoir des règles. Et, même pendant le coït, il va jusqu'à penser que ses gestes et ses sensations étaient comparables à ceux d'une femme.

Il cherche à expliquer « scientifiquement » cette transformation physique. Les interprétations morbides rétrospectives sont multiples et originales. Il a lu quelques brochures de vulgarisation médicale et il en a tiré des conclusions naïves : « Pendant mon service militaire, je me rappelle avoir vu un infirmier tenir une seringue. J'ai pensé qu'il m'avait alors aspiré des hormones. J'ai dû avoir un « truchement » de sang. » Plus tard, un médecin, consulté pour une autre raison, lui avait fait faire par sa femme des injections intramusculaires. Il pense alors « qu'on lui injectait dans le sternum (*sic*) du sang brûlé ». Il se rappelle un jour s'être amusé avec des amis. On fit une ronde autour de lui. Peut-être ainsi furent absorbées de son sang les hormones qui lui manquent maintenant ?

Les interprétations, on le voit, sont nombreuses. Mais il existe aussi des hallucinations. Fréquemment, mais par intermittences, il entend une voix de femme. Il en est vivement inquiet et donne à ce phénomène psychosensoriel plusieurs explications. Tantôt il se demande s'il ne s'agit pas de sa propre voix amplifiée, sonorisée, pourrait-on dire, et dont le timbre aurait acquis un caractère féminin : cette transformation irait alors de pair avec son évolution sexuelle. Tantôt il croit à l'intervention d'une femme étrangère qui lui parle d'amour. Ces mots tendres lui sont dits soit avec une voix très forte, soit, au contraire, avec une voix de fillette. « J'écoute beaucoup le trust d'une voix, nous dit-il, j'ai l'impression d'être sur une sœur, une cousine, une étrangère. J'entends aussi des éclats de rire, des paroles moqueuses. » Il a également des troubles dans le domaine de l'olfaction et du goût. Il lui semble, par instants, percevoir des odeurs anormales et troublantes par leur parfum, « un vrai parfum d'Orient ». Ses aliments mêmes vont jusqu'à prendre un goût curieux de « parfum de femme ».

Ce malade, par ses hallucinations, ses interprétations, son délire incohérent, ses idées de transformation sexuelle, est, certes, bien différent des travestis de l'histoire qui ont rendu célèbre ce véritable syndrome clinique. Il s'en rapproche néanmoins par quelques côtés. Certaines tendances datent, en effet, de l'enfance et témoignent, chez ce sujet, de dispositions psycho-sexuelles très particulières. Il appartient à un milieu très simple de cultivateurs du Doubs et, lui, fut successivement ouvrier agricole, cantonnier, manœuvre, puis ouvrier « calendreur » dans une usine à papiers. Il avait dès son jeune âge l'idée d'une infériorité physique de ses organes sexuels : par comparaison, il trouvait ses camarades tous mieux pourvus que lui : « Je voyais les autres différents de moi, leur verge était trois ou quatre fois plus grosse que la mienne. Quand j'étais tout petit, j'avais déjà l'idée que j'étais un infirme. » Pendant son service militaire, il eut la malchance de contracter les oreillons, compliqués d'une orchite ourlienne gauche, suivie d'une atrophie testiculaire. Ce fut alors une recrudescence des préoccupations de conformation sexuelle, basée cette fois sur une infirmité réelle. Cependant, en 1928, il se marie et il eut jusqu'en 1937 une vie sexuelle normale. Il est le père de quatre enfants.

Depuis son enfance, également, il manifestait un goût certain pour la couture. Il lui arrivait fréquemment de prendre l'aiguille. A dix ans il cousait mieux que sa mère et ses sœurs. A l'occasion du mardi gras, il se déguisait volontiers en femme et en « vieille femme », mais il ne cherchait pas à se travestir en dehors des dates officielles. Une fois seulement, à dix-huit ans, il s'amusa à se teindre les cheveux. Il affirme, et cela est sans doute vrai, n'avoir jamais eu de goût homosexuels. Depuis l'âge de dix-neuf ans, il n'eut que des rapports normaux. Dans son enfance et son adolescence, on retrouve ainsi quelques éléments à peine esquissés, mais indiscutables, d'un syndrome parvenu beaucoup plus tard à son plein épanouissement. Le délire est fortement teinté par ces dispositions psychologiques antérieures. Ce sont elles les responsables des idées de transformation sexuelle, elles aussi qui donnent aux hallucinations ce caractère très spécial de féminité. Enfin, depuis trois ans, sa personnalité s'est progressivement dissociée. Peu à peu s'est développé un véritable syndrome d'influence. La voix douce qu'il entend lui parler d'amour devient ferme par moments et lui donne aussi des ordres. C'est une voix « auto-suggestive », à laquelle il obéit. Il ressent le phénomène de prise de la pensée et il

l'exprime de façon explicite : « J'ai des idées qui vont et qui viennent. Ce sont certainement les idées d'autres personnes. Je sens très souvent un petit choc, ce sont des idées qui s'entre-croisent. J'ai le cerveau vide. Je peux lâcher une phrase pour en rattraper une autre. C'est un véritable échange de pensée. » La dissociation psychique se traduit encore par les signes les plus classiques de la série schizophrénique. Il est désorienté et sa mémoire est profondément troublée. Et, surtout, il a des troubles du cours de la pensée. Les barrages sont fréquents : au cours de l'interrogatoire, à diverses reprises, il s'est arrêté longuement au milieu d'une phrase. Les ambivalences ne sont pas rares, et sans cesse il oppose à nos questions des réponses contradictoires. Enfin le désintérêt et l'inaffectivité viennent encore compléter ce syndrome déjà bien évocateur de démence précoce. Il s'est, en effet, entièrement détaché de sa femme et de ses enfants, et exprime à leur égard une indifférence absolue. Depuis plus de deux ans il est sexuellement apragmatique.

La dissociation de sa personnalité, si évidente en ses manifestations cliniques, est ici très intéressante à constater en raison du rôle joué par elle dans le mécanisme psychopathologique.

Antérieurement à cette dissociation, les dispositions psycho-sexuelles venaient à peine effleurer la personnalité du sujet. Elles se traduisaient de temps à autre par une tendance au déguisement féminin, par quelques doutes à peine exprimés sur sa conformation sexuelle. Avec les progrès croissants de la dissociation, les tendances, jadis refoulées, se sont trouvées libérées du frein de la conscience normale. Les symptômes, à peine esquissés autrefois, se sont épanouis au point de devenir prédominants dans cette nouvelle personnalité, transformée, bouleversée, anarchisée, par la dissociation. A côté des signes habituels et classiques de la dissociation psychique, le délire de transformation sexuelle, le travestissement et les occupations féminines viennent ici en quelque sorte renforcer le diagnostic de démence précoce dans une forme délirante à structure paranoïde.

L'observation de ce malade mérite d'être rapportée, car le travestissement, déjà rare chez le véritable aliéné, est exceptionnel chez le délirant. Mme Agnès Masson, qui a consacré sa thèse inaugurale au syndrome du travestissement, a recueilli dans son ouvrage toutes les observations se rapportant à ce sujet : quatre cas seulement de délirants peuvent être comparés au nôtre. Les aliénés travestis sont plus souvent des maniaques ou des confus.

Un dernier point intéressant à discuter est celui de nos possibilités thérapeutiques. On sait qu'en matière de psychose discordante les nouvelles méthodes de traitement par le choc permettent, dans certains cas, d'en arrêter l'évolution habituellement fatale. Malheureusement, les essais tentés dans ce sens sont restés sans succès dans les formes délirantes paranoïdes évoluant depuis longtemps. La plupart des auteurs sont d'accord pour penser que le traitement par le choc insulinique ou cardiazolique doit, pour avoir quelque chance de réussite, être institué dès la période initiale. Les cas couronnés de succès sont ceux où la dissociation psychique à son début se traduit par un accès d'excitation ou de dépression, par un épisode confusionnel ou délirant. Les symptômes psychopathiques peuvent alors se dissiper très rapidement en quelques séances, grâce aux injections d'insuline ou de cardiazol. Mais, ici, une telle tentative resterait sans résultat. Il est inutile de soumettre ce malade à un traitement de ce genre. La dissociation est un fait organisé depuis trop longtemps pour pouvoir espérer arrêter son évolution progressive et modifier par une thérapeutique quelconque la personnalité profondément troublée de ce malade.

ACTUALITÉS MÉDICALES

La biopsie du foie par aspiration ; sa valeur diagnostique.

Après avoir rappelé les travaux antérieurs publiés sur cette question, et notamment ceux de P.-E. Weil et de Fiessinger, P. Iversen et K. Roholm (*Acta medica zcandinavica*, vol. CII, fasc. I et II, 1939) décrivent leur technique personnelle. Ils emploient un trocart de 18 centimètres de long et de 2 millimètres de diamètre, dont le bord libre a une section ondulée, de façon à obtenir, par rotation sur l'axe, un effet de section.

Ce trocart est introduit par voie axillaire postérieure, transpleurale, au niveau du IXe espace intercostal. Sous anesthésie locale, son introduction est facilitée par une boutonnière cutanée à la lancette. Après

traversée du diaphragme immobilisé en expiration forcée, le trocart est introduit rapidement dans le foie sur une longueur de 2 centimètres et, après ablation du maudrin, la pulpe hépatique est aspirée à l'aide d'une seringue de Record, cependant que le trocart est introduit en tournant sur une nouvelle longueur de 2 centimètres ; puis l'ensemble est retiré rapidement. On peut ainsi retirer un petit fragment de tissu hépatique qui est retrouvé dans la seringue et est inclus et coupé selon les techniques habituelles.

L'intervention serait relativement indolore et les auteurs la considèrent comme sans danger ; ils ont cependant observé, dans un cas de ponction antérieure, la perforation de la vésicule, d'ailleurs sans inconvénients, et conseillent de s'abstenir de cette technique chez les malades sujets aux hémorragies. Des vérifications anatomiques leur ont montré, dans cinq cas, l'absence de toute trace dans la ponction ; dans quatre autres cas, le trajet de ponction était encore visible, sans qu'il existe de réaction et, dans deux de ces cas, existaient des hémorragies ; il s'agissait d'un cas de cancer secondaire du foie et d'un cas d'ictère par cancer du pancréas ; dans le premier de ces cas, l'hémorragie était minime ; dans le second, au contraire, existait un volumineux épanchement sanguin intra-abdominal ; il s'agissait, à vrai dire, de moribonds chez qui la ponction doit être contre-indiquée du fait qu'ils ne peuvent immobiliser leur diaphragme. Dans tous les autres cas (114 cas et 160 ponctions au total), la ponction a été très bien supportée et le seul inconvénient a été, dans quelques cas, une douleur le plus souvent légère, parfois plus vive, irradiant vers l'épaule droite ou la région vésiculaire. Les insuccès sont relativement fréquents, atteignant 22,5 p. 100 des cas. Dans tous les autres cas, les résultats ont été extrêmement intéressants, car les fragments hépatiques aspirés, traités par les méthodes histologiques usuelles, donnent des préparations infiniment plus faciles à interpréter que des frottis sur lesquels la topographie cellulaire n'est pas respectée ; plusieurs planches particulièrement démonstratives en apportent la preuve. Les auteurs ont étudié, en particulier, l'hépatite aiguë bénigne (ictère catarrhal), grâce à 38 biopsies, et soulignent la valeur diagnostique de cette méthode dans la cirrhose au début et dans le cancer du foie, ainsi que l'intérêt de la mise en évidence des dépôts ferreux dans l'ictère hémolytique ou l'hémochromatose, des infiltrats leucémiques ou lymphogranulomateux. Ils montrent son intérêt pratique dans le diagnostic entre hépatite aiguë et ictère par obstruction ; elle permet d'éviter une intervention exploratrice souvent périlleuse.

JEAN LEREBOULLET.

A propos du sang conservé.

Si l'on veut qu'un sang conservé soit bien toléré, il faut, suivant B. D. MARTINEZ, B. PAZ et J. R. VASQUEZ (Consideraciones sobre sangre conservada, *Semana Medica*, 47e année, no 2 405, p. 385, 15 février 1940), utiliser de préférence un sang vieux de six jours au maximum. Il est utile d'ajouter à ce sang une quantité de glucose égale à 0,5 p. 1 000. Si le sang a plus de dix jours, il vaut mieux auparavant de terminer le *pH* suivant les auteurs, l'emploi du sang conservé n'est qu'un pis-aller. Toutes les fois que la chose est possible le sang frais doit lui être préféré.

M. DÉROT.

La bilirubinémie dans les ictères hémolytiques. Les ictères mixtes et la diazo-réaction jaune.

La valeur moyenne de la bilirubinémie dans 10 cas d'ictère hémolytique a été trouvée de 4 milligrammes p. 100, c'est-à-dire treize fois plus forte que sa valeur habituelle par VARELA-FUENTES et R. CANZANI [La Bilirubinemia en las ictericias hemoliticas. La ictericia adicionada y la diazo-reaccion amarilla. (*Arch. urug. de Médic. cirugia y especial*, t. XV, no 5, p. 453, novembre 1939)]. Dans chaque cas, un niveau moyen tend à s'établir. Il oscille suivant les cas entre 0mgr,6 et 10 milligrammes p. 100. Le sérum des malades atteints d'ictère hémolytique donne avec grande fréquence une diazoréaction directe, retardée, qui paraît due à la haute teneur en bilirubine indirecte.

Dans 30 p. 100 des observations, le sérum donnait une diazoréaction directe immédiate et il existait de la bilirubinurie comme dans les ictères mécaniques. Dans certains cas, en effet, à l'ictère hémolytique se superpose un ictère mécanique dû à une hépatite aiguë intercurrente. C'est l'ictère hémolytique mixte. Durant une crise aiguë grave d'hémolyse, la bilirubinémie indirecte peut disparaître complètement du sérum et être remplacée par de l'urobilinogène : les extraits chloroformiques du sérum donnent alors la diazoréaction jaune.

M. DÉROT.

Traitement de la chorée par des injections intracisternales d'argent colloïdal.

ZACHEU ESMERALDO traite les choréiques par des injections intracisternales d'électrargol. Il procède comme suit : ponction sous-occipitale, aspiration de 5 à 10 centimètres cubes de liquide céphalo-rachidien, injection de 2 à 3 centimètres cubes d'électrargol les premières fois et de 4 à 5 centimètres cubes les fois suivantes. La dose de 10 centimètres cubes a pu être atteinte. Trois injections suffisent dans une chorée banale. Sept ont paru nécessaires dans un cas de chorée gravidique. Les résultats ont été toujours excellents, et cette méthode inspirée d'un travail de Balena est considérée par Esmeraldo comme héroïque. Fait curieux, dans un cas de chorée syphilitique, le Bordet-Wassermann positif au début devint négatif après trois injections. [Tratamento da coreia nor injecçoes intracisternais de electrargol (*Arquivos da Fundaçao Gaffrée e Guinle*, 1938, p. 125)].

M. DÉROT.

Le Gérant : Dr ANDRÉ ROUX-DESSARPS. 5193-39. — Imprimé en France, à l'Imprimerie CRÉTÉ, CORBEIL.

REVUE ANNUELLE

LES ACQUISITIONS RÉCENTES SUR LES VITAMINES

PAR

F. RATHERY et **J. TURIAF**
Professeur Chef
de clinique médicale
à la Faculté de médecine de Paris.

A peine connues il y a encore vingt ans, les vitamines tiennent aujourd'hui une des premières places de l'actualité scientifique. Une prodigieuse activité s'est déployée autour d'elles et a abouti en quelques années à de sensationnelles découvertes. Aux noms des savants étrangers qui poursuivent les recherches sur les vitamines, il faut associer ceux de Mme Randoin, de Girond, de A. Chevallier, de Javillier, qui en France ont apporté une réelle contribution aux progrès réalisés dans la connaissance de ces substances dont le rôle, dans les phénomènes biologiques, se révèle chaque jour plus considérable.

La structure chimique de la plupart d'entre elles est désormais définie. La synthèse de quatre vitamines au moins est aujourd'hui réalisée. La connaissance de leur rôle dans la vie cellulaire, de leur influence sur les grandes fonctions glandulaires et les principaux métabolismes, est chaque jour perfectionnée.

Les vitamines B.

Elles forment un groupe qui comprend au moins une douzaine de substances. Les vitamines habituellement désignées sous les termes de B_1, B_2, B_6 sont jusqu'ici les mieux connues. Il faut leur adjoindre la vitamine P.-P. (Pellagra-Préventive), qui, en raison de ses attributs biologiques, semble devoir être incorporée dans le complexe B. Les vitamines B_3, B_5, B_4, le facteur filtrant, la vitamine B_v, la vitamine W, la vitamine H, le facteur anti-anémique ont fait l'objet d'un certain nombre de travaux récents qui en ont affirmé la réalité. Mais ces substances sont très imparfaitement définies et leurs cartes d'identité n'ont pas encore franchi le seuil des laboratoires, où elles ne font que naître à l'aube d'une ère nouvelle déjà marquée par d'ingénieuses et patientes recherches. Nous n'envisagerons dans cette revue que les vitamines B_1, B_2, B_6 et P.-P.

La vitamine B_1 ou aneurine.

Propriétés biochimiques. — La vitamine B_1 est probablement la mieux connue des différents composants du groupe B. Sa formule chimique est bien définie. Bergel et Todd (1) en ont fait récemment une nouvelle synthèse.

L'étude des propriétés biologiques de la vitamine B_1 a été très poussée dans ces dernières années. De nombreux auteurs se sont attachés à pénétrer dans l'intimité des phénomènes biochimiques propres à cette vitamine. Certains admettent son rôle primordial dans la décarboxylation de l'acide pyruvique en aldéhyde éthylique et en acide carbonique, c'est-à-dire son intervention dans une phase essentielle de la dégradation des sucres. Avec Euler (2), on peut penser que la vitamine B_1 est l'élément fondamental de la co-carboxylase. D'ailleurs, le pyrophosphate d'aneurine obtenu, depuis, par synthèse (3) est doué d'un pouvoir vitaminique identique à celui de l'aneurine. Il faut noter cependant que l'on trouve l'aneurine dans les urines, mais jamais la co-carboxylase (4).

Propriétés physiologiques de la vitamine B_1.

Vitamine B_1 et système neuro-musculaire. — Les célèbres travaux d'Eijkmann, point de départ de l'identification des facteurs B, sont à l'origine de la découverte du rôle de l'avitaminose B_1 dans la genèse de certaines lésions nerveuses. Lee et Sure (5) ont montré que, sous l'influence d'une carence en vitamine B_1, on observe fréquemment, au niveau du nerf sciatique et du trijumeau, la dégénérescence graisseuse de la myéline. Lecoq (6), analysant de près le phénomène, se demande si la polynévrite par avitaminise n'est pas, en fait, secondaire, puisqu'elle peut être produite par les sels de sodium et le galactose.

Brien (7), étudiant le pouvoir empêchant de la vitamine B_1 vis-à-vis de la fatigue, a constaté que l'addition de vitamine B_1 au liquide de

(1) BERGEL (F.) et TODD (A.-R.), Aneurine. A new synthesis of thiochrome. Note of the synthesis of aneurine (*J. Chem. Soc.*, janvier 1938, 26-28).

(2) Enzymatische synthese von co-carboxylase aus vitamine B und phosphat (*Naturwissenschaften*, 1937, 25, p. 416).

(3) STERN (H.-G.) and HOGER (J.-W.), Synthesis of co-carboxylase from vitamin B_1 (*Science*, 1937, **85** p. 484-484). — TAUBER (H.), Synthesis of co-carboxylase (vitamin B_1, pyrophosphate) from vitamin B_1 (*J. Amer. Chem. Soc.*, 1938, 60, p. 730-731).

(4) TAUBER (H.), The interaction of vitamin in enzymie reactions (*J. of Biol. Chem.*, 1938, **123**, p. 499-506).

(5) LEE (J.) and SURE (B.), Avitaminosis (*Arch. Pathol.*, 1937, **24**, p. 430-442).

(6) LECOQ (R.), Sels de sodium et déséquilibre (*C. R. Soc. biol.*, 1937, **125**, p. 434-436).

(7) BRIEN (H.-J.), *Pflügers Arch.*, 1939, **242**, p. 450.

Ringer baignant des muscles de grenouille provoque la diminution manifeste à la fatigue, l'augmentation nette de la réponse à l'acétylcholine. Il ajoute que, pour obtenir ces résultats, les concentrations nécessaires en vitamine B_1 sortent des limites physiologiques. Par contre, l'addition au liquide de Ringer de phosphates et de vitamine B_1 permet d'obtenir un effet net avec des doses de vitamine B_1 comprises dans des limites physiologiques ; mais l'effet est défavorable si l'on dépasse la dose optima de vitamine B_1 en présence des phosphates.

Ainsi donc se rejoignent, sur le plan de l'expérimentation physiologique et de l'analyse biochimique, l'influence combinée des phosphates et de la vitamine B_1, influence qui doit se résumer, en dernière analyse, à un phénomène de phosphorylisation, de décarboxylation, dont nous signalions au chapitre précédent le rôle fondamental dans la dégradation des sucres.

Vitamine B_1 et glandes endocrines. — L'influence de la vitamine B sur le métabolisme des sucres a fait autrefois l'objet de travaux de Mme Randoin et de Desgrez et Rathery.

Mosoni et Asodi (1) admettent que, si on injecte de l'aneurine à un sujet, le sang de celui-ci, prélevé quelques instants plus tard et injecté à la souris, à la dose de deux dizièmes de centimètre cube, provoque de l'hypoglycémie. Ils interprètent cette expérience comme la traduction d'une action excitante de l'aneurine sur le pancréas du sujet auquel il a été injecté.

Quoi qu'il en soit de cette expérience et des interprétations qu'on peut lui accorder, il n'en reste pas moins que, si l'effet hypoglycémiant de la vitamine B_1 est généralement admis, son mode d'intervention sur le système glyco-régulateur est encore mal défini.

La conception de Mosoni et Asodi du mécanisme hypoglycémiant de l'aneurine s'accorde mal avec les conclusions des travaux de Martin (2) qui constate que, chez des chiens dépancréatés en état de carence en vitamine B_1 et B_2, l'action hypoglycémiante de l'insuline est diminuée, mais que l'addition à l'insuline du facteur B provoque, chez les mêmes animaux, des accidents hypoglycémiques intenses. On ne peut donc admettre, dans les conditions de l'expérience, l'intervention de la vitamine B sur les îlots de Langherans puisque leur ablation a été préalablement pratiquée.

Drill (3) admet que le mélange de vitamine B_1 et de vitamine B_2 favorise la glycogenèse du foie chez le rat. Il a constaté que des rats recevant une grande quantité de levure de bière dans leur nourriture ne présentent pas de baisse du glycogène hépatique sous l'influence de la thyroxine. Il a noté de même (4) que des rats en état d'hyperthyroïdisme qui avaient perdu du poids et recevant encore de la thyroxine reprennent leur poids si on leur administre à la fois de la vitamine B_1 et du facteur B_2.

D'après cet auteur, il y a un antagonisme entre la thyroxine et les deux vitamines B_1 et B_2. De ces remarques de Drill il faut rapprocher l'opinion de Carpentier et Sharpless (5), d'après laquelle on obtient plus facilement un goitre expérimental avec un régime pauvre à la fois en vitamine B_1 et en iode, qu'avec un régime pauvre en iode seulement.

Selon Sure et Buchanan (6) la carence en vitamine B_1 conditionne chez les animaux une exagération de leur sensibilité vis-à-vis de la thyroxine. D'autres auteurs, par contre, Elmer (7), Schneider (8), étudiant exclusivement l'action de l'aneurine, n'ont pas constaté de diminution de l'hormone thyrotropique du cobaye sous l'influence d'injections de vitamine B. Il n'en reste pas moins vrai que les rats privés de vitamine B_1 présentent une hypoplasie thyroïdienne.

L'ingestion de thyroïde desséchée provoque, chez les rats dont la nourriture ne contient pas de vitamine B_1, un appauvrissement rapide de leur réserve en vitamine B_1 (9). Cette dernière influence de la thyroxine vis-à-vis de la vitamine B_1 en réserve s'observe aussi vis-à-vis d'autres vitamines (10-11).

Le thymus exerce-t-il une influence favorisante sur l'activité de la vitamine B ? C'est ce que tendent à démontrer les expériences de Hirota (12), qui a noté l'action empêchante de la poudre de thymus desséché vis-à-vis de l'avitaminose B. Chez des rats soumis à un régime carencé, la suppression du thymus accélérerait l'apparition des manifestations symptomatiques de l'avitaminose B.

(1) Mosoni et Asodi, *Klin. Woch.*, 1938, **17**, p. 337-344.

(2) Martin (R.-W.), *Z. f. Physiol. Chem.*, 1937, **248**, p. 242-255

(3) Drill (V.-A.), *J. Nutrition*, 1937, **14**, p. 355).

(4) Drill (V.-A.), *Proc. Soc. Biol. and Med.*, 1938, **39**, p. 313.

(5) Carpenter (M.-D.) et Sharpless (G.-R.), *Journ. of Nat.*, 1937, **13**, p. 235-247.

(6) Sure (B.) et Buchanan (K.-S.), *J. of Nut.*, 1937, **13**, p. 513-519.

(7) Elmer, Aw. Giedosz et Shep, *C. R. Soc. biol.*, 1938, **129**, p. 343.

(8) Schneider (E.), *Deut. Z. f. Chirurg.*, 1938, **250**, p. 167-169.

(9) Schneider (E.), *Klin. Woch.*, 1938, **17**, p. 542.

(10) Drill (V.-A.), *Amer. J. of Physiol.*, 1938, **122**, p. 486-490.

(11) Piedosz, *C. R. Soc. biol.*, 1938, **129**, p. 333.

(12) Hirota (O.), *Tolna Endoc. Japon*, 1937, **13**, p. 41 42.

Les opinions des auteurs sont encore discordantes quant à l'action de l'aneurine et de la lacto-flavine sur l'hypertrophie des glandes surrénales consécutive au travail intensif (1-2).

Le tonus musculaire et l'intensité des mouvements péristaltiques de l'intestin semblent être en raison directe de la quantité de vitamine B_1 fournie à l'animal. C'est ce qui ressort d'un travail de Narat et Lœf (3). Cette propriété serait spécifique à la vitamine B_1.

Notons encore, pour clore ce chapitre, que les besoins des femelles allaitantes en vitamine B_1 sont deux à quatre fois plus élevés que les besoins normaux. Neuweiller (4) a montré que le lait des femmes soumis à des apports massifs de vitamine B_1 est largement enrichi de cette substance.

Enfin Lavrov et Jarussova (5) admettent que l'influence de la vitamine B_1 sur le métabolisme azoté trouve sa réalité dans le fait que la régulation de l'excrétion azotée chez un animal privé d'aliments azotés nécessite l'introduction d'une certaine quantité de vitamine B_1 dans le régime.

Les applications en thérapeutique humaine de la vitamine B_1.

Il est actuellement admis que l'avitaminose B_1 entre au moins pour une part dans la genèse d'un certain nombre d'affections du système nerveux périphérique et central. Les travaux de Strauss, de Joliffe, à l'étranger, de Villaret et Justin-Besançon, en France, ont été plus spécialement consacrés au rôle de l'avitaminose B_1 dans la pathogénie des polynévrites alcooliques. Ailleurs, à l'étranger surtout, grâce aux travaux de Demole, de McCormick, concernant l'influence exercée par l'avitaminose B_1 dans le déterminisme de certains syndromes cérébelleux et psychiques, on a fait entrer dans l'arsenal thérapeutique des neurologistes et des psychiatres la vitamine B_1, dont l'usage se répand de plus en plus. H. Schaeffer (6) consacrait récemment, à cette importante question, une excellente revue.

Avec A. Baudouin (7) il insistait à nouveau sur les succès obtenus avec la nouvelle médication, tant à l'étranger qu'en France. Les derniers travaux en date concernent le traitement des psycho-polynévrites et de différentes affections encéphalo-médullaires.

De nombreux cas de psychoses alcooliques et de syndromes psycho-polynévritiques du type Korsakoff peuvent être traités avec bonheur, si l'on en croit les auteurs. Les publications de Brodsky (8), de Karnosh (9), de Bersot (10), de Martimor et Neveu (11), de Bowmann, Goodhart et Jollife (12), de Kiane et ses collaborateurs (13) sont à ce point réconfortantes qu'il semble qu'il faille, à l'heure présente, s'engager hardiment dans la voie qu'ils ont ouverte, de manière toutefois à simplifier s'il le faut leur technique et à codifier rapidement l'usage de l'aneurine en matière de thérapeutique des délires et des psycho-polynévrites alcooliques. Karnosh (*loc. cit.*) préconise la vitamine B_1 dans tous les cas de *delirium tremens* aigu, à raison de 50 milligrammes d'aneurine intraveineuse une fois par jour, pendant trois ou quatre jours de suite. Il a observé la disparition du délire en six jours, et surtout l'amélioration nette des manifestations délirantes aiguës dans la deuxième heure qui suit la première injection.

Selon McCormick (14), le traitement par la vitamine B_1 est indiqué dans la poliomyélite antérieure aiguë, les syndromes parkinsoniens, l'encéphalite épidémique, l'atrophie musculaire progressive, la sclérose multiple, les dystrophies musculaires et même la myasthénie. Certaines observations rapportées par l'auteur, en particulier celles qui concernent l'encéphalite léthargique et quelques cas de poliomyélite antérieure aiguë, semblent être très démonstratives.

Les syndromes neuro-anémiques semblent devoir entrer dans le cadre des indications thérapeutiques de la vitamine B_1. Deux succès sont à noter à l'actif de Massière (15) et de Mussio-Fournier et Rawak (16), qui traitèrent leurs malades par la médication simultanée : hépatothérapie et vitamine B_1.

Enfin il n'est pas jusqu'à la sclérose en plaques

(1) ABDERHALDEN (A.), *Deut. Med. Woch.*, 1937, **63**, p. 1141-1144.

(2) PERGES (J.), *Mag. Orv. Arch.*, 1937, **38**, p. 202-206.

(3) NARAT (K.-K.) et LŒF (J.-A.), *Arch. of Int. Med.*, 1937, **60**, p. 440-453.

(4) NEUWEILLER (W.), *Klin. Woch.*, 1938, **17**, p. 296-298.

(5) LAVROV (B.-A.) et JARNSSOVA (N.-S.), *Problems of Nutrition*, Moscou, 1937, **6**, n° 5, p. 27-34.

(6) SCHAEFFER (H.), *Presse méd.*, août 1940, n°s 58 et 59, p. 638.

(7) BAUDOUIN (A.) et SCHAEFFER (H.), *Paris méd.*, 28 décembre 1940, p. 594.

(8) BRODSKY, *Journ. Connect. Med. Soc.*, mai 1938.

(9) KARNOSH, *J. A. M. A.*, 30 septembre 1939, p. 1328.

(10) BERSOT, *Ann. méd. psych.*, 96e an., t. III, n° 4, p. 601.

(11) MARTIMOR et NEVEU, *Ann. Med. Psych.*, 96e an., t. I, n° 2, p. 242.

(12) BOWMANN et collab., *The Journ. of Nerv. and Ment. Dis.*, 1939, **90**, n° 5, p. 549.

(13) KIANE, STREITWIESER et MILLER, *J. A. M. A.*, **114**, n° 22, p. 2191.

(14) MCCORMICK, *Med. Record*, novembre 1939, n° 9, p. 150 ; n° 10, p. 309.

(15) MASSIÈRE, *Gaz. des hôp.*, septembre 1938, p. 111.

(16) MUSSIO-FOURNIER et RAWAK, *Rev. de neurologie*, t. LXX, n° 6, p. 604.

qui n'ait échappé aux investigations des chercheurs. Mathews-Moore (1), en associant l'acide nicotinique et la vitamine B_1, affirment avoir obtenu, dans certains cas de sclérose en plaques, une amélioration progressive et l'arrêt du processus évolutif.

En dehors des affections neurologiques, la vitamine B_1 est susceptible de trouver d'autres indications thérapeutiques. Kollmann (2), rapprochant certains œdèmes alimentaires du nourrisson des œdèmes du béribéri, qu'il suppose liés à un trouble du métabolisme de l'eau, préconise de les traiter par la vitamine B_1 en injections intramusculaires et *per os*. Elle agirait à la manière d'un bon diurétique.

G. Bickel (3), envisageant le rôle de l'avitaminose B_1 dans les cardiopathies chez les alcooliques chroniques, se montre partisan de traiter ces sujets par la vitamine B_1. Il rapporte (4) l'histoire d'une femme enceinte qui, dans la première moitié de sa grossesse, fut prise de vomissements, d'acétonurie, de palpitations avec troubles cardiaques et électrocardiographiques qui disparurent grâce à la thérapeutique par la vitamine B_1, à laquelle il attribue la suppression des désordres cardio-vasculaires dès le troisième jour après sa mise en train, de même que l'heureuse poursuite de la grossesse, qui aboutit à la naissance d'un enfant à terme, en bonne santé.

La vitamine B_2 ou flavine.

La composition chimique des flavines est aujourd'hui bien connue. Il faut noter que, comme pour l'aneurine-pyrophosphate, la flavine-phosphate a la même activité vitaminique que l'aneurine et la flavine.

Action sur le système nerveux. — L'absence de vitamine B_2 entraîne, chez le rat, une cataracte qui peut être guérie par injection de riboflavine (5).

Action sur les glandes endocrines. — Il semble que les glandes surrénales jouent un rôle important dans le métabolisme de la flavine. Laszt et Verzar (6), qui ont bien étudié cette question, ont montré que, chez le rat surrénalectomisé, la cytoflavine aussi bien que la cortine suppriment le trouble du métabolisme des graisses consécutif à l'ablation des surrénales. Ils admettent, avec Pi Joan et Oberg (7), que la flavine est, comme la cortine, susceptible de prolonger la vie des animaux surrénalectomisés.

Comme la vitamine B_1, la flavine est antagoniste de la thyroxine, mais l'antagonisme est, comme dans le cas précédent, secondaire. L'administration de thyroxine engendre, chez le cobaye, l'hypertrophie des surrénales, mais celle-ci est empêchée par l'ingestion de flavine.

La carence en flavine est susceptible, d'après György (8) de provoquer, chez le rat, une pédiculose.

La vitamine B_6 ou adermine.

Elle est mieux individualisée par ses propriétés biochimiques que par ses attributs physiologiques. Ceux-ci sont probablement très voisins de ceux des vitamines B_1 et B_2.

H.-A. Schneider (9) suppose que certains corps gras guérissent l'acrodynie due à la déficience en vitamine B_6.

La vitamine P.-P. ou amide nicotinique.

Elle doit être intégrée dans le groupe des facteurs B. Elle a fait l'objet d'un certain nombre de publications récentes, parmi lesquelles il faut citer celles de Villaret et Justin-Besançon (10), de Justin-Besançon (11), de Justin-Besançon et Inbona (12), qui ont eu le grand mérite d'essayer de faire la part respective de ce qui revient, dans le syndrome pellagre, à la carence en vitamine B_1, B_2, B_6 et P.-P. Ils admettent que la carence nicotinique est surtout responsable des troubles mentaux, de la psychasthénie et de l'encéphalopathie pellagreuse.

Ils distinguent et décrivent aussi un certain nombre de formes cliniques monosymptomatiques, frustes ou inapparentes de l'hypovitaminose nicotinique, envers lesquelles ils préconisent le traitement par l'acide ou par l'amide nicotinique. Nous renvoyons le lecteur à ces intéressantes publications, d'un intérêt à la fois doctrinal et pratique. Élargissant, en dehors de l'avitaminose P.-P., le cadre des indications thérapeutiques de l'acide et de l'amide nicotiniques, les

(1) MATHEWS MOORE, *Arch. of Int. Med.*, t. LXV, n° 1, p. 1.

(2) KOLLMANN, *Arch. für Kinderh.*, 23 mai 1939, p. 64.

(3) BIKEL (G.), *Arch. des mal. du cœur*, juillet 1939, p. 657.

(4) BICKEL (G.), *Arch. des mal. du cœur*, août 1939, p. 769.

(5) DAY, DARBY et COSGRAVE, *J. of Nut.*, 1938, **15**, p. 83-90.

(6) LASZT et VERZAR, *Nebenniereurinde und Fettresorp.*, *B. Z.*, 1936, **288**, p. 351-355.

(7) PI JOAN et OBERG. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1937, **36**, p. 187-188.

(8) GYORGY (P.), *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1938, **38**, p. 383-385. — GYORGY et collab., *Proc. Soc. Exp. Bio-Med.*, 1937, **37**, p. 313-315.

(9) SCHNEIDER, ASCHAN (J.-K.), PLATZ (R.-B.) and STEENBOCK (R.), *J. of Nut.*, **18**, p. 99, 1939.

(10) VILLARET, JUSTIN-BESANÇON, INBONA (J.), *Bull. Mém. Soc. méd. hôp. Paris*, 4 octobre 1940.

(11) JUSTIN-BESANÇON (L.), *Pres. méd.*, 4 mars 1938.

(12) JUSTIN-BESANÇON et INBONA, *Paris méd.*, 2-9 novembre 1940, p. 512.

auteurs rappellent à ce propos les principaux travaux français et étrangers récemment publiés concernant l'activité thérapeutique de l'amide nicotinique vis-à-vis des affections cutanées (eczémas solaires, lupus érythémateux, lichen plan, séborrhées et acnés), des affections digestives (constipations chroniques et diarrhées, sprue, rectites hémorragiques), des intolérances médicamenteuses (sulfamides), des accidents dus aux rayons X et au radium, des porphyrinuries. Ils préconisent la posologie de la vitamine nicotinique aux doses suivantes : 0gr,50 à 1 gramme par jour, *per os* et en injections parentérales pour les accidents graves de la pellagre, les psychoses, la maladie des rayons X, les grandes porphyrinuries; 0gr,20 à 0gr,50 par jour, pour les manifestations digestives, cutanées, psychiques de l'adulte, en associant les voies buccales et parentérales ; 0gr,05 à 0gr,20 par jour dans les troubles digestifs et de la croissance chez l'enfant, par voie buccale de préférence.

Ils conseillent d'utiliser l'amide nicotinique de préférence à l'acide, sauf dans les cas de sprue ou de grande stéatorrhée idiopathique.

De même l'efficacité serait accrue par des doses réfractées, en la prescrivant en trois ou quatre fois par jour. Un traitement prolongé n'entraînerait ni intolérance ni accoutumance.

Les vitamines C.

Le nom de Szent-Györgyi est attaché aux plus sensationnelles découvertes réalisées dans l'étude chimique de la vitamine C. C'est lui qui, en 1927, l'isola à partir des surrénales, et qui, par une série de beaux travaux, précisa son rôle dans les oxydations cellulaires. En 1933, Hirst et Haworth firent la synthèse de la vitamine C. En 1936, Szent-Györgyi découvrit la vitamine C_2, qu'il dénomma vitamine P ou de perméabilité capillaire.

La vitamine C ou acide ascorbique. — C'est avant tout un agent d'oxydo-réduction. Elle permet la culture des micro-organismes anaérobies en présence de l'oxygène de l'air.

Giroud et ses collaborateurs (1) ont établi que les organes les plus riches en acide ascorbique sont les surrénales, le foie, le rein, l'hypophyse, dans lesquels le taux de ce corps varie peu d'un mammifère à l'autre, et même à un oiseau. La teneur de ces organes en acide ascorbique ne varie que chez les animaux carençables. Si ces animaux carençables sont bien nourris, leurs organes sont aussi riches en acide ascorbique que ceux des animaux non carençables.

(1) Giroud, Ratsimamanga et Hartmann, *C. R. Soc. biol.*, 1937, **126**, p. 988.

Selon les auteurs, la dose de 50 milligrammes par jour représente la quantité minima d'acide ascorbique pour un homme.

Dans le règne végétal, Mme Randoin et Giroud (2) ont montré que la répartition de l'acide ascorbique est en corrélation assez étroite avec la présence de pigments chlorophylliens. Cette proposition n'est pas une règle, mais une corrélation. Mirimanoff (3) admet que la répartition de l'acide ascorbique serait spécifique de chaque organe, et même de chaque partie d'organe. Il confirme de son côté que la photosynthèse joue, en général, un rôle très important dans la richesse d'un organe en acide ascorbique.

Propriétés physiologiques et action vis-à-vis des glandes. — Outre son action antiscorbutique, la vitamine C semble être, comme la vitamine A, un véritable constituant cellulaire. C'est peut-être là la raison pour laquelle elle exerce sur certains tissus, en particulier sur les gencives, une action régénératrice.

Mme Randoin et Mazoué (4) ont d'ailleurs insisté sur l'influence de l'acide ascorbique sur les cellules conjonctives, dont il provoque la multiplication. L'action de l'acide ascorbique sur la glycémie est incertaine, et bien des expériences pratiquées à ce propos sont contradictoires.

Sur l'intestin, l'influence de la vitamine C est identique à celle de la vitamine B_1. La carence en vitamine C entraîne, chez le cobaye, une anémie que répare un régime riche en acide ascorbique.

Hirota (5) admet que l'ablation du thymus aggrave le scorbut du cobaye. Monsonyi (6) soutient que, chez le cobaye, l'hormone folliculaire fait baisser le taux de l'acide ascorbique du foie et des surrénales. Selon Szekessy (7), l'administration simultanée d'acide ascorbique et de progynon B provoque une diminution du taux de l'hémoglobine et du nombre des érythrocytes avec apparition de globules rouges nucléés, tandis que l'administration non simultanée de ces deux corps n'a qu'une action très légère.

Maeda (8) signale que, chez le cobaye, la carence en vitamine C entraîne un accroissement de

(2) Raudoin, Giroud, Ratsimamanga, *C. R. Soc. biol.*, 1937, **126**, p. 1068.

(3) Mirimanoff (A.), *C. R. Ac. sc.*, 1938, **206**, p. 766 ; *C. R. Ac. sc.*, 1938, **206**, p. 1038.

(4) Randoin et Mazoué, *C. R. Soc. biol.*, 1937, **125**, p. 47 ; *C. R. XIe Cong. Assoc. physiol.*, 1937, p. 291.

(5) Hirota, *Tolia Endocr. Japon*, 1937, **13**, p. 45-46.

(6) Monsonyi, *Z. f. Physiol. Chem.*, 1937, **250**, p. 132-138.

(7) Szekessy, *Z. f. Phys. Chem.*, 1937, **250**, p. 175-188.

(8) Maeda-Nagoya, *J. Med. Sc.*, 1937, **11**, p. 222-223.

l'hormone mélanophore de la pituitaire, et Giedosz (1), que l'hormone gonadotrope prévient l'atrophie du cobaye femelle carencé. Les corrélations entre la vitamine C et la sécrétion thyroïdienne semblent surtout liées à la métabolisation rapide de la vitamine C sous l'influence de l'hormone thyroïdienne.

Fischbach et Terbruggen (2) signalent que la disparition du glycogène hépatique sous l'influence de l'hormone thyréotropique est entravée par l'addition de vitamine C au régime, à moins que la dose d'hormone ne soit trop élevée, et que cette disparition est accentuée chez les cobayes carencés en vitamine C.

Jürgens-Sievers (3), étudiant l'influence de l'acide ascorbique sur la capacité de travail du muscle et expérimentant sur des muscles de grenouille électriquement stimulés dans bain de Ringer, ont constaté que la concentration de $0^{mgr},05$ à $0^{mgr},1$ p. 100 en acide ascorbique du bain augmente la résistance du muscle à la fatigue, que par contre une concentration supérieure à $0^{mgr},25$ p. 100 provoque un effet dépresseur. Or, chez la grenouille, il existe $0^{mgr},7$ à $0^{mgr},9$ p. 100 d'acide ascorbique dans le plasma, et $0^{mgr},5$ à $0^{mgr},7$ p. 100 dans les muscles. Il est donc probable que cet acide ascorbique y est pour une grande part à l'état combiné.

La vitamine C et les infections. — Selon Madison, Fish et Frick (4), la vitamine C augmente la production des précipitines spécifiques et diminue la production des agglutinines spécifiques.

Zook et Sharpless (5) admettent qu'il y a une augmentation de la consommation en vitamine C dans la fièvre artificielle chez l'homme et chez le cobaye. C'est aussi l'opinion de Hansberger et de ses collaborateurs (6), qui affirment que dans les états hautement fébriles il y a 24 p. 100 en moins de vitamine C dans le sang, d'où pour eux la nécessité d'administrer de l'acide ascorbique pour remplacer la perte provoquée par la fièvre.

L'action empêchante de la vitamine C vis-à-vis des accidents de choc anaphylactique est bien connue. Mme Randoin et Legallic pensent qu'il ne s'agit pas là d'une action vitaminique propre, car les cobayes privés de vitamine C n'ont pas une sensibilité accrue au choc.

(1) GIEDASZ, *C. R. Soc. biol.*, 1937, **126**, p. 1036-1937.

(2) FISCHBACH et TERBRUGGEN, *Virchows Arch.*, 1938, **301**, p. 186-203.

(3) JURGEN-SIEVERS, *Pflügers Arch.*, 1939, **242**, p. 725.

(4) MADISON, FISH et FRICK, *Proc. Soc. Emp. Biol. and Med.*, **39**, p. 545, 1938.

(5) ZOOK et SHARPLESS, *Proc. Soc. Emp. Biol. Med.*, **39**, p. 233, 1938.

(6) HANSBERGER et ses collaborateurs, *Klin. Woch.*, août 1939, p. 117.

La thérapeutique des avitaminoses C. — La posologie de l'acide ascorbique est définie depuis longtemps dans les syndromes scorbutiques purpuriques ou d'hypo-avitaminose C communément observés en clinique. Certains auteurs sont revenus récemment sur les détails d'une thérapeutique dont les indications pourront peut-être se multiplier dans l'avenir.

On a préconisé l'utilisation d'un sel monoéthanolamique de l'acide ascorbique. Ses promoteurs considèrent qu'à la dose de 100 milligrammes par jour, en injections intramusculaires, il est susceptible de fournir de meilleurs résultats que la vitamine C (acide ascorbique).

Envisageant le problème des vraies et des fausses avitaminoses C, G.-A. Kreuzwendelich von dem Borne (7) déclare que les besoins en vitamine C se font sentir dans l'ulcère gastrique, la sprue non tropicale, mais que, dans les leucémies, le purpura, l'hémophilie, il n'existe pas de vraie avitaminose.

Holmes et ses collaborateurs (8) signalent les bons résultats qu'ils ont obtenus en traitant par le pheconate, le lactate diphosphate de calcium, 940 unités de vitamine D, 9 400 unités de vitamine A et 100 milligrammes *per os* et par jour de vitamine C, 34 hommes sur 400 intoxiqués par le plomb et qui présentaient des stigmates de scorbut subaigu.

Einhauser (9) admet que, dans les brûlures, l'intoxication due à la décomposition des protéines joue un grand rôle. Cette intoxication empêche les échanges normaux entre le sang et les tissus. Il préconise, en guise de traitement des brûlures, l'association de la cortine et de la vitamine C en injections pendant trois semaines de suite.

Certains ont conseillé la vitamine C dans le traitement de la tuberculose pulmonaire à la dose de 150 à 200 milligrammes par jour, pendant six semaines, suivie d'une période de quatre semaines pendant laquelle on administre 400 milligrammes d'acide ascorbique en injections intramusculaires tous les jours.

On s'est demandé si certaines hémoptysies non tuberculeuses ne sont pas en rapport avec une carence en vitamine C_2, qui, comme on le sait, est la vitamine P de Szent-Györgyi : vitamine de perméabilité vasculaire. Posé ainsi brutalement, le problème paraît insoluble. Certains faits cliniques autorisent cependant cette

(7) KREUZWENDELICH VON DEM BORNE (G.-A.), *Act. Med. and Sc.*, 5 avril 1939, p. 449.

(8) HOLMES et COLL, *J. A. M. A.*, 24 août 1939, p. 1119.

(9) EINHAUSER, *Munchener Med. Woch.*, 24 mars 1939, p. 441.

supposition, que bientôt peut-être on pourra résoudre par de nouvelles méthodes d'exploration biologique.

Les vitamines B_1 et C sont-elles synergiques ? — Kasahara, Nishizawa et Hirao (1), sur la foi de leurs expériences, admettent que l'action de la vitamine B_1 sur le système nerveux est renforcée par l'administration simultanée de vitamine C ; que le facteur de croissance de la vitamine B_1 est renforcé par la vitamine C ; que la vitamine B_1 exerce une action préventive contre le scorbut du cobaye.

La vitamine A.

Découverte en 1920 par Steenbock, sa synthèse a été réalisée par Kuhn en 1937 (2). La transformation du carotène en vitamine A a pu être vérifiée *in vitro* dans le foie d'animaux normaux.

On ignore encore par quel mécanisme chimique la vitamine A exerce son activité.

Rôle physiologique et action sur les glandes. — Applications en pathologie humaine. — L'héméralopie sert de base, chez l'homme, à des tests d'avitaminose fruste. On a rapproché ce trouble visuel de l'homme du retard constaté dans la régénération du pourpre rétinien qui se manifeste chez les rats carencés en vitamine A. Il faut avouer que, bien que beaucoup d'auteurs trouvent excellents les tests photométriques pour dépister l'avitaminose fruste, d'autres n'accordent à ce procédé qu'une médiocre valeur.

L'avitaminose A se manifeste par des ulcères digestifs chez le rat et chez le poulet, d'après Claussens (3), ou par la diarrhée chez le singe. Cette avitaminose provoque la diminution des sécrétions des glandes du tube digestif, notamment de la sécrétion chlorhydrique de l'estomac. C'est ce qui ressort des travaux de Boller (4), de Will (5).

Manville (6) a montré que le menthol provoque les mêmes ulcères que l'avitaminose A. Sur les épithéliums, la carence en vitamine A se traduit par une kératinisation folliculaire. C'est un phénomène qui a été bien étudié et a reçu confirmation de nombreux auteurs. La régénération des tissus est favorisée par des applications de vitamine A. Mellanby (7) a montré que cette vitamine assure une bonne formation des structures molles prédentaires, tandis que son déficit prédispose à l'hyperplasie sous-gingivale et aux infections secondaires.

Mouriquand (8) a montré qu'il faut distinguer l'action de la vitamine A sur la croissance de son pouvoir anti-xérophtalmique.

Opérant sur des rats albinos, Ischour, Mac Smith et M.-M. Hoffman (9) ont noté que la vitesse de dépôt de la dentine est diminuée dans l'avitaminose A. Ce phénomène, d'après les auteurs, pourrait être utilisé comme test.

Diverses publications semblent établir que l'avitaminose A ne modifie pas la formation de la folliculine chez la rate [Kudrgashor (10)], qu'elle n'influence pas la production séminale des cochets [Burrow (11)] et qu'elle est sans action sur l'hypophyse selon Rochlina (12). L'administration de thymus empêche l'apparition des symptômes de l'avitaminose A ; les rats privés de thymus sont plus rapidement atteints de xérophtalmie. Sainton, Simonnet et Brouha (13) notent que les extraits thymiques ont le même effet que la vitamine A sur les larves des batraciens.

L'influence de la vitamine A sur la glande thyroïde est nette. Elle provoque, d'après Sherwood et Luckner (14), une augmentation de la hauteur des cellules de la thyroïde. L'avitaminose A entraîne, selon Natila (15), McCullongh et Dalldorf (16), un boursouflement de la thyroïde dont les épithéliums se kératinisent et les vésicules se remplissent d'un liquide inactif. L'antagonisme entre la vitamine A et la thyroxine dans leurs actions sur les organismes est net. C'est pour toutes ces raisons qu'on a préconisé la vitamine A dans le traitement de l'hyperthyroïdie.

Notons enfin que l'hyperthyroïdisme et l'hypothyroïdisme provoquent tous deux un abaissement du taux de la vitamine A dans le foie. Wendt (17) suggère que l'hyperthyroïdisme entraîne une métabolisation accélérée, tandis que l'hypothyroïdisme inhibe la fonction qui préside à la transformation du carotène en vitamine A.

(1) KASAHARA, NISHIZAWA et HIRAO, *Klin. Woch.*, 18 février 1939, p. 246.

(2) KUHN et MORRIS, *Ber. Deutsch. Chem. Gesellsch.*, 1937, **70**, p. 853-858.

(3) CLAUSSEN, *Deutsch. Tierärzte Woch.*, 1 à 37, **45**, p. 161-164.

(4) BOLLER, *Klin. Woch.*, 1936, **15**, p. 685-686.

(5) WILL, *Klin. Woch.*, 1936, **15**, p. 1281.

(6) MANVILLE, *Science*, 1937, **85**, p. 44-45.

(7) MELLANBY, Science de l'alimentation (*IIe Congrès de l'Alimentation*, Paris, 1937).

(8) MOURIQUAND, *C. R. Ac. sc.*, 1938, **206**, p. 1763.

(9) ISCHOUR et collaborateurs, *Pro. Soc. Biol. and Med.*, **39**, p. 447, 1938.

(10) KUDRGASHOR, *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1935, **178**, p. 295.

(11) BURROW et TITUS, *Poultry Sc.*, 1938, **17**, p. 224-226.

(12) ROCHLINA, *Bul. Biol. Med. Exp., U. R. S. S.*, 1937, **3**, p. 362-365.

(13) SAINTON, SIMONNET et BROUHA, *Endoc. clin. thér. et exp.*, Paris, 1937.

(14) SHERWOOD et LUCKNER, *J. of Nut.*, 1935, **9**, p. 123.

(15) NATILA, *Wirchows Arch.*, 1938, **301**, p. 535-546.

(16) MCCULLONGH et DALLDORF, *Arch. path.*, 1937, **24**, p. 486-496.

(17) WENDT, *Med.-Klin.*, 1936, **32**, p. 27-29.

L'action de la vitamine A sur le tissu osseux est très importante. Elle est en accord avec les corrélations physiologiques observées entre thymus, glandes thyroïdes et parathyroïdes, vitamines D et A. Wendt (*loc. cit.*), Schneider et Widman (1) font observer que, chez les sujets affectés de maladie de Pajet et traités par la vitamine A, il se produit une diminution de la calcémie.

Pour ces auteurs, cette maladie serait liée à une insuffisance du foie, désormais incapable de transformer le carotène en vitamine A. D'après Morgan et ses collaborateurs (2), la vitamine A modère la décalcification des animaux soumis à l'hypervitaminose D, de même qu'elle freine l'ossification artérielle et viscérale dans des conditions identiques.

Comme l'avitaminose B_1, l'avitaminose A provoque une dégénérescence graisseuse de la myéline qui frappe surtout les nerfs optiques, sciatiques et trijumeaux. Abott et Ahmann (3) ont noté la dégénérescence de la moelle osseuse au cours de l'avitaminose A. Thiele et Nemitz (4) estiment qu'il est possible d'utiliser l'élimination de la vitamine A par les urines pour explorer le fonctionnement du système réticulo-endothélial. Rappelons que normalement la vitamine A n'existe pas dans l'urine du sujet sain. Thiele et Seedorf (5) attribuent au foie un rôle dominant dans l'élimination de la vitamine A dans l'urine des individus frappés de tuberculose, de cancer, d'infections générales graves, et surtout de troubles hépatiques et rénaux. Cette élimination anormale de la vitamine A par l'urine serait, pour les auteurs, sous la dépendance de troubles spléniques et du système réticulo-endothélial. Abott et ses collaborateurs (6) ont noté, dans l'avitaminose A, des modifications des éléments cellulaires du sang qui sont : la diminution des leucocytes et des polynucléaires, l'augmentation des gros mononucléaires, la dégénérescence des granulocytes.

Grim et Short (7) admettent que la teneur du foie en vitamine A, chez les sujets atteints de tuberculose pulmonaire, est diminuée des quatre cinquièmes sur le taux habituel.

(1) SCHNEIDER et WIDMAN, *Klin. Woch.*, 1935, **14**, p. 1786-1790.

(2) MORGAN et collab., *Journ. of Biol. Chem.*, 1937, **120**, p. 85-102.

(3) ABOTT et AHMANN, *Amer. J. Phys.*, 1938, **122**, p. 589-595.

(4) THIELE et NEMITZ, *Klin. Woch.*, 21 janvier 1939, p. 95.

(5) THIELE et SUDORF, *Klin. Woch.*, 14 janvier 1939, p. 51.

(6) ABOTT, AHMANN et OVERSTREET, *Amer. Journ. of Physiol.*, juin 1939, p. 254.

(7) GRIM et SHORT, *Ann. of Intern. Med.*, juin 1939, p. 61.

Patek Jr et C. Haig (8) considèrent que l'héméralopie observée chez les cirrhotiques est en rapport avec un trouble du métabolisme de la vitamine A engendré par les lésions du foie. James McLester (9) attribue les douleurs névralgiques des diabétiques à des perturbations du métabolisme des cellules nerveuses, liées à des accidents d'avitaminose A (S. oculaires) et B.

Higgins (10) et d'autres auteurs, étudiant les différents facteurs susceptibles de favoriser ou de provoquer la lithiase urinaire, s'accordent à reconnaître qu'il est impossible actuellement d'incriminer l'avitaminose A.

Uddströmer (11) s'élève contre la propriété d'anti-infectieuse que certains ont essayé d'attribuer à la vitamine A. Il a traité sans aucun résultat par des doses massives de vitamine A des enfants atteints d'infections respiratoires sévères.

Les vitamines D.

On ignore encore la manière dont se produit la vitamine D dans la nature. C'est à Rosenheim et Webster qu'on doit la découverte de l'activité vitaminique D de l'ergostérol. A la suite des travaux de Windaus, la connaissance de la structure des corps doués du pouvoir vitaminique D s'est affirmée. On sait aussi comment agit l'irradiation qui leur confère cette activité.

Brockman (12) a dressé le tableau suivant des divers stérols irradiés doués de la propriété vitaminique :

Ergostérol irradié ou calciférol : vitamine D_2;
7 déhydro-cholestérol irradié : vitamine D_3;
22 déhydro-ergostérol irradié : vitamine D_4 ;
7 déhydrasitostérol : vitamine D_5.

Propriétés physiologiques et action sur les glandes. — L'action antirachitique de la vitamine D est sa caractéristique essentielle. On doit noter cependant que Lecoq et Duffau (13) ont montré que l'iode et ses dérivés sont capables de guérir le rachitisme expérimental du rat.

La propriété antirachitique de la vitamine D semble être liée surtout à son action sur la digestibilité du calcium, ensuite à son influence sur la calcémie.

La vitamine D favorise l'absorption du calcium par l'intestin et non celle du phosphore, sur

(8) PATEK (Jr) et HAIG, *Journ. of Clin. Invest.*, New-York, septembre 1939, p. 609.

(9) MCLESTER, *J. A. M. A.*, 8 juillet 1939, p. 164.

(10) HIGGINS et ses collaborateurs, *J. A. M. A.*, 14 octobre 1939, p. 1460.

(11) UDDSTROMER, *Act. Med. Scand.*, 17 octobre 1939, p. 214.

(12) BROCKMANN, *Erfeb., Phys.*, 1938, **40**, p. 292.

(13) LECOQ et DUFFAU, *C. R. Soc. biol.*, 1938, **128**, p. 619-621.

laquelle elle semble sans action. C'est la notion essentielle qui se dégage des travaux de Nicolaysen (1) et de Sheers (2), et qui explique le mécanisme par lequel la vitamine D corrige, pour le ramener à son chiffre optimum, le rapport $\frac{\text{calcium}}{\text{phosphore}}$, dont l'élévation anormale conditionne l'apparition du rachitisme alimentaire. Il y a lieu de noter néanmoins que, si le déséquilibre alimentaire est trop accentué, soit par excès, soit par défaut de calcium, la vitamine D perd son action antirachitique, surtout dans le second cas [Jones et Cohn (3), Campbell (4)].

La vitamine D élève le taux de la calcémie ; cette propriété est confirmée par l'étude de l'hyperavitaminose D et par celle de l'antagonisme entre les vitamines A et D (5). Cette action, selon Shour et ses collaborateurs, est indépendante de toute action hormonale puisqu'elle se maintient chez les animaux parathyroïdectomisés. Mais cette influence sur la calcémie ne suffit pas à elle seule à expliquer le rôle calcifiant de la vitamine D.

La thymectomie inhibe, selon Taylor, l'action du calciférol chez le lapin. Chez le cobaye, elle augmente la sévérité du rachitisme expérimental (Hirota, *loc. cit.*).

L'interprétation du rôle de la vitamine D vis-à-vis des glandes thyroïde et parathyroïdes et la manière dont l'hypercalcémie vitaminique contribue à guérir le rachitisme sont encore entourées d'une certaine confusion en raison des conclusions, souvent paradoxales en apparence, tirées de l'expérimentation. Nul doute que, dans un avenir prochain, une explication simple et correcte ne vienne éclairer ces mécanismes. La structure chimique de la vitamine D s'apparente à celle des hormones sexuelles ; il en résulte une analogie dans les effets physiologiques de ces deux groupes de substances. Il y a néanmoins une action antagoniste très nette entre l'activité sexuelle et les fortes doses de vitamine chez le rat. Il ne semble pas toutefois qu'il y ait d'antagonisme réel entre les vitamines A et D, tant à l'égard du fonctionnement thyroïdien que du métabolisme de base. Il y a, par contre, une synergie de ces deux vitamines pour favoriser la guérison des plaies et prévenir la lithiase.

(1) Nicolaysen, *Biochem. J.*, 1937, **31**, p. 107-121-122-129. — Nicolaysen, *Biochem. J.*, 1937, **31**, p. 1086-1088.
(2) Sheers, *Z. f. Ges. Exp. Med.*, 1937, **100**, p. 233-240.
(3) Jones and Cohn, *J. of Nut.*, 1935, **9**, n° 6, sup. p. 8.
(4) Campbell, *J. Lab. Clin. Med.*, 1938, **23**, p. 448-450.
(5) Shour et ses collaborateurs, *Am. J. of Pathol.*, 1937, **13**, p. 971-984.

Applications cliniques et thérapeutiques. — Le traitement du rachitisme grave et de la tétanie aiguë du nourrisson par les doses massives de vitamine D absorbées en une seule fois s'est rapidement répandu en raison de l'excellence des résultats qu'il fournit.

Selon Wollmer (6), l'action d'une dose unique massive de 600 000 unités de vitamine D absorbée en une seule fois est plus prompte que celle des petites doses quotidiennes. L'auteur employa cette méthode chez 150 enfants atteints de tétanie. Les convulsions tétaniques disparurent promptement et, au bout de deux jours, tous les signes d'irritabilité neuro-musculaires avaient cessé. L'augmentation du taux du phosphore sanguin que l'on observe parfois est, selon Wollmer, transitoire. Le phosphore revient à son chiffre habituel en deux à quatre semaines. L'auteur affirme que le traitement de « Schoc vitamin D » trouve une bonne indication dans les tétanies du nourrisson et de l'enfant, les rachitismes graves, dans la pneumonie ou dans les infections chroniques qui surviennent chez les petits rachitiques. La méthode ne comporterait aucune contre-indication. Elle serait exempte de dangers. Wollmer n'a relevé aucun accident chez les 150 enfants par lui traités. En France, cette nouvelle technique du maniement de la vitamine D a été essayée avec succès par plusieurs pédiatres. Signalons, à ce propos, les bons résultats obtenus par Ribadeau-Dumas (7), qui confirme les publications de Wollmer.

O'Brien et Margareidge (8) préconisent la médication phosphorée en association avec la vitamine D. L'efficacité de celle-ci s'en trouverait accrue. Ils admettent qu'une dose quotidienne de 4 milligrammes de phosphore augmente de trois à quatre fois l'activité de l'ergostérol.

Selon certains auteurs, il y a dans l'hypothyroïdie un manque de calcium et de phosphore, et la thérapeutique par la vitamine D, aux doses de 30 000 à 45 000 unités par jour, comporterait de bons résultats.

Vitamine K ou vitamine de coagulation sanguine.

La vitamine K a été découverte en 1929 par Dam, qui la dénomma « Koagulation vitamine ». Almquist et ses collaborateurs ont apporté par la suite une large contribution à la connaissance de l'avitaminose K et aux propriétés thérapeu-

(6) Wollmer (H.), *J. of Ped. Saint-Louis*, avril 1939, p. 491.
(7) *C. R. Ac. méd.*, 3 décembre 1940.
(8) O'Brien et Margareidge, *Journ. of Nut.*, septembre 1939, p. 277.

tiques du nouveau facteur. Aujourd'hui, la vitamine K a pris définitivement place à côté des autres substances vitaminiques. Elle continue de faire l'objet de nombreuses investigations, car sa structure chimique et peut-être même certains de ses attributs biologiques ne sont encore qu'imparfaitement définis.

Binkley, McCorquodale, Thayer et Allen Doisy admettent que la vitamine K est le 2-méthyl-3-phytyl-4-naphto-quinone. Mais les produits de synthèse obtenus au cours d'essais différents ne semblent pas posséder l'activité de la vitamine. La substance délivrée actuellement dans le commerce est préparée à partir des feuilles d'alfalfa, variété de luzerne qui pousse en Algérie et en Amérique.

Propriétés physiologiques et applications thérapeutiques. — Les manifestations dominantes de l'avitaminose K expérimentale sont des hémorragies sous-cutanées et intermusculaires, un retard considérable dans la coagulation du sang. Ces troubles sont très nettement objectivés par l'avitaminose provoquée du poulet.

Almquist (1) admet qu'il n'y a pas de corrélation entre le degré de l'avitaminose et le taux de l'hémoglobine dans le sang. Thayer et ses collaborateurs (2) signalent l'anémie comme un des signes accompagnateurs du syndrome hémorragique dû à la suppression du facteur K.

J. Lereboullet (3), dans une revue générale récente consacrée à la vitamine K, a fait un bon résumé des différents travaux qui ont marqué, dans ces dernières années, l'activité scientifique déployée autour de cette substance. Le lecteur y trouvera, mieux développé qu'ici, l'exposé des principales propriétés physiologiques et thérapeutiques de la vitamine K.

C'est avant tout sur la coagulation sanguine qu'agit la vitamine K. Son mécanisme d'intervention s'effectue probablement par l'intermédiaire de la prothrombine, dont il relève le taux dans le sang, soit que la vitamine entre dans sa constitution, soit qu'elle en favorise la formation, dernier point qui n'a pu encore être précisé.

Bien que l'avitaminose expérimentale du poulet se rapproche par certains points de l'hémophilie, la vitamine K ne comporte aucune action thérapeutique sur cette maladie. Elle est par ailleurs inefficace sur l'hémogénie et les purpuras hémorragiques, affections dans lesquelles il n'existe pas de chute du taux de la prothrombine.

(1) ALMQUIST et STOKSTAD, *J. of Nut.*, 1937, **14**, p. 235-240.

(2) THAYER, MCCORQUODALE, BRINKHONS et SEEGERS, *Proc. Soc. xp. Biol. Med.*, 1937, **37**, p. 417-420.

(3) LEREBOULLET (J.), La vitamine K (*Paris médical*, 18-25 mai 1940, p. 241).

La vitamine K trouve probablement une de ses meilleures indications thérapeutiques dans les syndromes hémorragiques qui compliquent les ictères par rétention. Un grand nombre de travaux récents ont été publiés à ce sujet. Olson et Menzel (4) ont traité par la vitamine K 12 malades affectés d'ictère chronique par rétention et chez lesquels le temps de coagulation était allongé. Aucune hémorragie ne vint compliquer les suites de l'intervention chirurgicale. Il faut tenir compte, dans l'interprétation de cette publication, qu'il s'agissait probablement de cas très favorables, car le degré d'efficacité de la vitamine K dépend, pour une grande part, de l'état du foie et de la suffisance de la sécrétion biliaire.

La plupart des auteurs insistent sur la nécessité de prescrire simultanément, au cours des ictères avec tendance hémorragique, des sels biliaires et de la vitamine K. Dans ces conditions, on obtient rapidement la suppression des hémorragies, et, s'il s'agit de malades susceptibles d'être opérés, le traitement pré- puis post-opératoire écarte, en général, la menace des hémorragies secondaires. L'adjonction de sels biliaires semble donc indispensable à la thérapeutique vitaminée. L'administration isolée de celle-ci risque d'être insuffisante [H. Necheler (5), Wilde (6), Butt et Snell (7-8)].

Dans les ictères avec hémorragies, au cours des hépatites et des cirrhoses, l'efficacité de la vitamine K, même associée aux sels biliaires, est incertaine. Il semble que, dans ces cas, le trouble du fonctionnement hépatique soit trop profond pour être corrigé et que, surtout, le foie soit incapable de réaliser la synthèse de la prothrombine, en dépit des fortes quantités de vitamine K apportées par le traitement. Si quelques succès ont été publiés, en France notamment, dans un cas d'hépatite ictérigène, la plupart des auteurs qui ont appliqué la méthode contre les cirrhoses et les hépatites graves en soulignent l'inefficacité [Koller et Wuhrmann (9), Emery, O. Warner (10)].

La vitamine K, trouve en pédiatrie de bonnes indications dans le traitement des diathèses

(4) OLSON et MENZEL, *Southwestern Medecine El Paso, Texas*, août 1939, **23**, p. 247-280.

(5) NECHELER (H.), *J. A. M. A.*, 1939, 4 mars, p. 879.

(6) WILDE, *J. A. M. A.*, 4 mars 1939, p. 879.

(7) BUTT-SNELL, OSTERBERG, *J. A. M. A.*, 29 juillet 1939, p. 383-390.

(8) BUTT-SNELL, *J. A. M. A.*, 2 décembre 1939, p. 2056-2060.

(9) KOLLER et WUHRMANN, *Klin. Woch.*, 5 août 1939, p. 1058.

(10) EMERY-WARNER (O.), *J. A. M. A.*, 4 mars 1939, p. 879.

hémorragipares des nouveau-nés, avec ou sans ictère.

Après le septième jour, date à laquelle le taux de prothrombine devient normal chez le nouveau-né, c'est la mesure du temps de Quist qui fournit, comme chez l'adulte d'ailleurs, le meilleur renseignement sur la réalité ou l'absence d'avitaminose K. K.-K. Nygaard (1), se basant sur l'étude de 66 cas d'hémorragies cryptogénétiques du nouveau-né, affirme que le traitement par la vitamine K lui paraît aussi efficace que les transfusions sanguines. Dam, Tage, Hansen et P. Plüm (2) signalent aussi l'heureuse influence de la vitamine K sur les diathèses hémorragiques. Ailleurs, des observations concernant des nourrissons de moins d'un mois engagent à accorder à la méthode une entière confiance.

Vitamine E ou facteur de reproduction.

La découverte de la vitamine E est l'œuvre de Evans et de Sure, qui objectivèrent les troubles de la reproduction qu'elle entraîne à la suite d'une série de patientes recherches qui s'échelonnent de 1922 à 1925.

La synthèse d'un corps, l'α-tocophérol, qui possède l'activité vitaminique E l'a été réalisée en 1938 par Karrer (3).

Propriétés physiologiques et applications thérapeutiques. — L'avitaminose E à ses débuts n'empêche pas la formation des gonades mâles ou femelles, mais elle provoque la résorption des fœtus et l'avortement. Si l'avitaminose s'aggrave, Dutra (4) admet qu'elle détermine la dégénérescence des gonades des deux sexes et la stérilité.

Pacini a montré que la richesse du régime en vitamine E des rats comporte une influence non négligeable sur le sexe des descendants. Evans admet que la vitamine E n'intervient pas dans la descendance des abeilles, puisque la pâtée royale serait dépourvue de cette substance.

Chez le rat, l'avitaminose E conditionne des troubles identiques à l'hypophysectomie, de l'hypoplasie thyroïdienne et la suppression des hormones hypophysaires : gonadotrope, galactotrope et thyrotrope. Selon certains auteurs, les ratons qui naissent de rates partiellement carencées en vitamine E présentent toujours une dégénérescence de la pituitaire et très fréquemment une hypoplasie des thyroïdes. Ces tares seraient liées à la qualité du lait et non à un trouble de leur formation fœtale.

Lesbouyriès (5) a montré que la vitamine E n'a aucun rôle hormonal. Injectée à des chiennes, à des truies impubères ou à des rates castrées, elle n'exerce aucune action sur le cycle menstruel.

Chez le rat femelle, l'avitaminose E entraîne une mélanodermie brune ; chez le mâle, une décoloration des vésicules séminales.

L'avitaminose prolongée peut provoquer des ulcérations cutanées, la cachexie et la mort. D'autres manifestations ont été signalées au cours de l'avitaminose E expérimentale : l'arrêt de la croissance à partir du cinquième mois chez le rat ; des paralysies des pattes postérieures, de l'ataxie, de l'amyotrophie et des malformations osseuses. L'administration de vitamine E guérit les paralysies des petits rats encore à la mamelle, et stimule leur croissance et leur développement testiculaire.

Demole et Pfaltz (6) admettent que, chez les petits rats, il se produit fréquemment des lésions neuro-musculaires sous l'influence de l'hypovitaminose E pendant la première période de la lactation. L'administration de α-tocophérol synthétique ou de son esther acétique durant la première moitié de la lactation, soit à la mère, soit aux petits, empêche l'apparition de ces troubles. Mais, si le traitement est appliqué pendant la seconde moitié de la lactation, alors que les troubles sont déjà apparus, seules les manifestations mineures guérissent ; les paralysies persistent.

En pathologie humaine, la vitamine E est susceptible de trouver de bonnes applications. Certains considèrent qu'elle est efficace dans 75 à 80 p. 100 des cas d'avortements spontanés, de même qu'elle fournit des résultats excellents dans les menaces d'avortement, les décollements prématurés du placenta et la toxémie gravidique. Des publications récentes ont signalé des succès à l'actif de la vitamine E utilisée contre la stérilité.

Baudouin et Schaeffer (*loc. cit.*), J. Lereboullet (7) mentionnent dans leurs revues les résultats obtenus avec la vitamine E en tant qu'agent thérapeutique des dystrophies musculaires et de la sclérose latérale amyotrophique. Les observations rapportées par Demole, par Verzier, par S. Stone (8) ne peuvent qu'encourager à poursuivre les essais dans la voie qu'ils ont

(1) NYGAARD (K.-K.), *Acta Obst. et Genecol. Scand.*, 3 novembre 1939, p. 337.
(2) DAM, TAGE, HANSEN et PLUM, *Ugeskrift for Lager*, Copenhague, 3 août 1939, p. 896.
(3) KARRER et ses collaborateurs, *Helv. Chim. Acta*, 1938, **31**, p. 514-519 et 520-525.
(4) DUTRA DE OLIVIERA et DE AGUINO, *Ann. Vac. Med. Unit.*, Sao-Paulo, 1937, **13**, p. 55-165.
(5) LESBOUYRIÈS, BERTHELON et BAGE, *Bull. Ac. vét. Fr.*, 1938, **14**, p. 201-262.
(6) DEMOLE et PFALTZ, *Schweiz. Med. Woch.*, 11 février 1939, p. 223.
(7) LEREBOULLET (J.), *Paris médical.*
(8) STONE (S.), *J. A.*, t. XII, p. 114, n° 22, p. 187.

ouverte, bien que le mode d'action de la vitamine E dans ces affections demeure encore mal expliqué. Selon Bartolomucci (1), la vitamine E (*per os*) favorise et active le processus de cicatrisation des blessures expérimentales des viscères.

Verzar (2) admet que la vitamine E contribue à la fixation de la créatinine dans les tissus et en empêche l'élimination urinaire anormale.

Cette vitamine n'exerce aucune action favorable sur les vaches ou les femelles de cobayes contaminées par le *Brucella abortus*.

La vitamine F.

Elle a été isolée en 1927 par Evans et Burr, Ces auteurs proposèrent, en 1934, de considérer l'isomère physiologique comme une vitamine à laquelle ils attribuèrent le nom de vitamine F ; mais celle-ci a été jusqu'ici assez mal étudiée. Elle semble assurer, du point de vue physiologique, une bonne digestibilité des lipides et de la vitamine A. Comme les vitamines A et D, en applications locales, elle favoriserait la prolifération cellulaire et la guérison des plaies.

(1) BARTOLOMUCCI, *Folia Medic.*, Naples, 30 juin 1939, p. 644.

(2) VERZAR, *Schweiz. Med. Woch.*, Bâle, 19 août 1939.

QUELQUES NOTIONS SUR LE PAIN EN PÉRIODE DE RESTRICTIONS ALIMENTAIRES

PAR

Gabriel BERTRAND

Le pain joue en France, plus encore que dans la plupart des autres pays, un rôle alimentaire très important. En période de restrictions, comme celle que nous subissons, ce rôle devient capital, le pain devant fournir de la moitié aux trois quarts des calories que nous laisse le régime officiel de rationnement.

Comme au cours de la guerre de 1914-1918, plusieurs tendances se sont manifestées au sujet de l'utilisation du stock de froment disponible sous la forme de pain.

Suivant les uns, il faudrait réduire intégralement le grain en farine, sans se préoccuper de l'aspect et des autres caractères du pain qui en résulteraient. Suivant les autres, il vaudrait mieux s'arrêter dans l'extraction de la farine à un taux tel que les qualités du pain obtenu ne s'éloignent pas de celles du pain qui est consommé en période non restrictive.

Il est nécessaire que le médecin soit éclairé sur cette position du problème du pain et sur la solution qu'il y a lieu d'adopter, car cette solution entraîne des conséquences importantes pour certains malades et souvent même, surtout à la longue, pour des consommateurs en bonne santé.

***

Le grain de froment est formé de trois parties très distinctes : l'amande ou albumen, le germe et le son ou enveloppe. La principale, l'amande, n'est homogène ni au point de vue physique, ni au point de vue chimique : au centre, elle est friable et facile à transformer en farine ; à la périphérie, elle est assez résistante à la mouture et d'autant plus qu'elle est davantage rapprochée du son. Le germe est mou et se détache aisément presque entier. Le son, enfin, ne se laisse réduire qu'avec difficulté en particules de dimensions aussi petites que la farine.

D'autre part, la teneur en amidon contenue dans l'amande diminue du centre à la périphérie, tandis que celle en substance azotée, en gluten, augmente et se trouve, dès lors, le plus élevée au contact du son (1). Le germe est relativement riche en matières minérales et en substances azotées, mais il contient une assez forte proportion d'huile pouvant contracter par oxydation une saveur désagréable ; on considère comme avantageux, à cause de cette dernière propriété, de l'éliminer de la farine. Quant au son, il est formé en grande partie de cellules vides et aplaties, sauf la couche interne, dont il sera question à nouveau plus loin.

D'après Aimé-Girard et Fleurent (2), il y a, en moyenne, dans 100 parties de grain de blé :

Amande	83,01
Germe	1,43
Son	15,56

A l'écrasement, le grain éclate : le germe est aplati et détaché, le son est divisé en pellicules de dimensions diverses, enfin l'amande est transformée partie en farine fine et légère, provenant du centre, partie en farine grossière et dense, appelée gruau, provenant de la périphérie.

(1) La teneur en matières minérales de l'amande varie à peu près comme celle en gluten.

(2) Recherches sur la composition des blés tendres français et étrangers, Bulletin du Ministère de l'Agriculture, n° 6, 1899.

Un tamisage, effectué à ce moment, sépare ces diverses parties : les germes que l'on élimine définitivement, une quantité de farine déjà assez abondante, fine, très blanche parce que très amylacée, des gruaux de dimensions diverses, et du son à la face interne duquel adhère encore une certaine proportion d'amande.

Par des écrasements et des tamisages successifs, on peut extraire des gruaux et un peu du son de nouvelles quantités de farine qui, s'ajoutant à la première, augmentent peu à peu le rendement, augmentent ce que l'on appelle le taux d'extraction.

Mais, comme cela est facile à comprendre, plus on retire de farine, plus la composition moyenne et les qualités de celle-ci se modifient : il y a diminution progressive de la richesse en amidon, augmentation, au contraire, de la teneur en substances azotées. Si ces dernières étaient formées exclusivement de gluten, digestible et assimilable par l'homme, il y aurait grand avantage à pousser aussi loin que possible l'extraction de la farine ; mais il n'en est pas tout à fait ainsi. Il existe, adhérant à la face interne du son, une couche de cellules d'assez grandes dimensions, remplies de granules présentant les réactions des substances protéiques et que l'on appelle parfois « la couche à aleurone » ou « l'assise protéique ». Lorsqu'on pousse le taux d'extraction du grain de froment, on arrive à libérer, tant bien que mal, en la pulvérisant, la couche dite à aleurone et à la faire passer dans la farine. Mais les granulations contenues dans les cellules de cette couche ne sont pas formées de gluten ; en outre, elles restent plus ou moins enfermées dans les cellules qui les contiennent. *Introduites dans la farine, ensuite dans le pain, elles en augmentent la teneur en azote, mais pas autant la valeur nutritive.* Soit en raison de leur nature, soit à cause de leur protection, elles échappent, en effet, du moins en grande partie, à la digestion humaine. Elles ne peuvent être dissoutes et assimilées que par l'intestin du bétail. Quant aux couches extérieures du son, les dernières atteintes par la mouture, elles sont constituées par des membranes cellulaires résiduelles, à parois lignifiées ; si elles renferment encore de l'azote, ce n'est plus que sous la forme de combinaisons extrêmement résistantes aux actions digestives. *Il n'y a donc pas parallélisme entre la teneur en azote de la farine ou du pain et leur valeur alimentaire protéique*, comme on l'a cru tout d'abord et l'admet quelquefois encore aujourd'hui.

* * *

La question se pose alors, surtout en temps de disette, de savoir s'il y a intérêt à extraire sous forme de farine la totalité des substances que l'homme peut assimiler, quitte à faire passer dans son tube digestif les débris d'enveloppe inutilisables par lui et à priver complètement de son les animaux domestiques, ou bien à limiter le taux d'extraction à un degré tel que les avantages retirés de l'emploi du son par les animaux compensent, et au delà, la faible partie de substances alimentaires dont l'homme serait privé.

Pour apprécier à sa juste valeur l'importance de cette question, il faut se rappeler que les animaux de ferme que nous pouvons nourrir avec du son jouent un rôle de premier ordre dans la production de la matière végétale, à la fois par leur travail et par leur fumier, et qu'ils nous fournissent, en outre, non seulement de la viande, mais du lait et, par conséquent, du beurre et du fromage, sans compter du cuir, de la corne, etc.

* * *

J'ai cherché, en vue de répondre à la question, quel était le coefficient de digestibilité du grain de blé, transformé en farine, puis en pain, et je me suis servi, pour cela, des nombreuses et remarquables expériences publiées aux États-Unis, de 1900 à 1905, par Snyder, par Woods et par Merrill (1).

Ces expériences avaient eu pour but de déterminer, parmi les farines correspondant à divers taux d'extraction, celle qui était la meilleure, celle qui donnait le pain le plus assimilable et le plus nutritif. Elles avaient établi d'une manière très nette, confirmant en cela les recherches d'Aimé Girard et de Fleurent (2), la supériorité de la farine blanche sur la farine à taux d'extraction élevé.

Après avoir examiné avec soin les protocoles de toutes ces expériences, j'ai retenu un peu plus d'une soixantaine de celles-ci, celles dont les résultats vraiment comparables pouvaient servir à calculer le coefficient recherché. Ces expériences sélectionnées se groupent en sept séries dans chacune desquelles il a été fait usage d'une même

(1) « A report of investigations on the digestibility and nutritive value of bread » (*Department of Agriculture*, Washington, 1900).

« Studies on bread and bread making at the University of Minnesota in 1899 and 1900 » (*Ibid.*, 1901).

« Studies on the digestibility and nutritive value of bread at the University of Minnesota in 1900-1902 » (*Ibid.*, 1903). — « Studies on the digestibility and nutritive value of bread at the Maine Agricultural Experiment Station 1899-1903 » (*Ibid.* 1904). — « Studies on the digestibility and nutritive value of bread and macaroni at the University of Minnesota 1903-1905 » (*Ibid.*, 1905).

(2) Voy. *Le Pain de froment*, par FLEURENT (Émile) (Paris, 1911), et son index bibliographique.

sorte de blé ayant fourni des farines à 72, à 85 et à 100 p. 100 de taux d'extraction. Dans chaque série, trois ou quatre sujets étaient soumis successivement au régime de ces farines transformées en pain. Par des analyses chimiques et des déterminations calorimétriques effectuées sur l'aliment et sur les produits d'excrétion, on pouvait mesurer les pertes de substance et d'énergie subies par chaque farine pendant son passage à travers le tube digestif.

En tenant compte des taux d'extraction, de manière à rapporter les chiffres ainsi trouvés à 100 parties de grain, j'ai obtenu ce que j'appelle les *coefficients de digestibilité du froment consommé sous forme de pain* (1).

J'ai fait le calcul à la fois pour les matières protéiques absorbées par le tube digestif et pour la part d'énergie libérée par l'organisme, cette dernière étant calculée en calories. Voici les moyennes générales des résultats auxquelles je suis parvenu. J'y ai intercalé les chiffres, calculés d'après les mêmes résultats, pour des taux d'extraction de 80 et de 82 p. 100, particulièrement intéressants à considérer aujourd'hui :

Coefficients de digestibilité du froment consommé sous forme de pain.

	MATIÈRES protéiques.	CALORIES
Pour un taux d'extraction de 72 p. 100	64,33	66,27
Pour un taux d'extraction de 80 p. 100	67,38	71,14
Pour un taux d'extraction de 82 p. 100..........	68,52	72,97
Pour un taux d'extraction de 85 p. 100.........	69,28	74,19
Pour un taux d'extraction de 100 p. 100.........	76,84	82,59

Ainsi, quand on passe de la consommation du pain provenant de la farine fine à 72 p. 100 de taux d'extraction au pain obtenu avec de la farine à 85 p. 100 on augmente la proportion d'azote assimilable, calculée en matières protéiques, de 4,95 p. 100, et l'énergie utilisable, exprimée en calories, de 7,92. Pour des taux d'extraction de 80 et de 82, les augmentations s'abaissent respectivement à 3,05 et 4,19 pour les matières protéiques et à 4,87 et 6,70 pour les calories.

Si tout ce qui disparaît dans le tube digestif était utilisé par l'organisme pour ses propres besoins, le coefficient de digestibilité se confondrait avec ce que l'on pourrait appeler le *coefficient d'utilisation* et il y aurait un intérêt évident pour l'homme à tirer des grains une proportion élevée de farine. Mais, déjà pour le pain fabriqué avec de la farine à 85 p. 100 de taux d'extraction, la partie non digérée du bol alimentaire est, d'après les chiffres relevés dans les expériences américaines, de trois à quatre fois plus grande que celle laissée par du pain à 72 p. 100 (2). Le travail perdu par la mastication, le brassage et le transport (non seulement d'une extrémité à l'autre du tube digestif, mais lié aux déplacements dans la journée de l'individu qui le porte) de cet excès de substances inertes est évidemment à déduire des chiffres d'énergie utilisable calculés ci-dessus. Même si ce travail perdu n'est pas très important, il ne reste peut-être plus alors assez de bénéfice pour compenser, d'une part, les inconvénients que présente déjà le pain de farine à 85 p. 100 pour beaucoup de consommateurs, d'autre part, la diminution de substances alimentaires qu'entraîne, pour le bétail, un taux d'extraction trop élevé.

***

D'autres faits doivent encore être considérés ici. D'après les recherches effectuées autrefois dans mon laboratoire, les granulations de la couche dite à aleurone, située à la face interne de l'enveloppe du grain de froment, sont bien plutôt des granulations diastasiques. C'est ainsi qu'il y a une trentaine d'années, avec W. Mutter-milch, nous en avons retiré une *gluténase*, qui hydrolise le gluten en mettant en liberté de la tyrosine, et une *tyrosinase* qui oxyde la tyrosine et la transforme en mélanine (3).

Lorsqu'on s'applique à extraire du grain tout ce que l'amande peut donner de farine, on n'y arrive qu'à la condition de réduire en fines particules une quantité importante de son ; on introduit ainsi dans la farine à la fois de la gluténase et de la tyrosinase : l'action successive de ces deux réactifs biologiques sur le gluten provoque alors le changement de consistance de la pâte et sa coloration grise.

Jusqu'au taux d'extraction de 80 p. 100, la quantité de son introduite est faible, mais à partir de ce point les dernières portions de

(1) BERTRAND (Gabriel), Quel est le taux d'extraction de la farine qui assure la meilleure utilisation du blé ? (*Bull. Soc. scient. hygiène alimentaire*, VII, n° 10, 1919, p., 577-591 ; *C. R. A. Sc.*, CLXV, 1917, p. 438).

(2) Dans les expériences de Woods et Merrill, le poids de matière sèche des fèces est passé de 15gr,4 en moyenne avec le pain de farine à 72 p. 100, à 55gr,7 avec le pain de farine à 85 p. 100 et à 87gr,6 avec celui de farine à 100 p. 100 de taux d'extraction.

(3) *C. R. A. Sc.* CXLIV, 1907, p. 1285 et 1444. *Ann. Institut Pasteur*, XXI, 1907, p. 833.

l'amande, les plus extérieures, les plus adhérentes à l'enveloppe du grain, ne peuvent être réduites en farine sans entraîner une grande partie de cette enveloppe ; la proportion de son augmente alors très vite et avec elle le changement des qualités de la farine et du pain. Il y a une chute rapide de ces qualités, à partir du taux d'extraction de 80 p. 100 (1).

Tenant compte de l'ensemble des faits rapportés ci-dessus, on est fondé à croire que, si l'on se contentait de retirer 80 parties de farine de 100 parties de blé — celui-ci ayant une densité apparente de 77 kilogrammes à l'hectolitre, — non seulement on atteindrait un coefficient de digestibilité de la farine consommée sous forme de pain de 71 à 72 p. 100, encore très voisin de celui que possède la farine à 85, par conséquent un coefficient d'utilisation alimentaire humaine à peu près égal, mais on supprimerait la plupart des inconvénients que présente le pain fabriqué avec de la farine riche en son et l'on augmenterait, dans une proportion notable (un tiers en poids, davantage en pouvoir nutritif), la partie du grain laissée à la disposition du bétail.

***

Si nous passons maintenant de la question du taux d'extraction de la farine le plus avantageux à celle de la façon la plus favorable de présenter le pain au consommateur, nous sommes encore conduit à quelques observations touchant l'économie générale et particulièrement intéressante en période déficitaire.

Des opinions diverses et même opposées ont été émises sur les formes à donner au pain, sur le nombre de ces formes mises à la disposition du public et jusque sur la possibilité de consommer le pain tendre ou rassis. Certaines de ces opinions vont du côté de la liberté, les autres, au contraire, vers les restrictions, ces dernières manifestement dans le but de diminuer la consommation du pain.

Il paraît logique, avant d'envisager une réglementation sur la consommation du pain, de considérer quel en serait le retentissement sur l'ensemble des substances alimentaires disponibles.

On sait que l'homme doit absorber, pour couvrir ses besoins énergétiques : maintien de sa température, dépense musculaire, une quantité d'aliments capable de libérer dans son organisme un nombre déterminé de calories, et qu'il est à peu près indifférent, d'autre part, que ces aliments appartiennent au groupe des glucides, des lipides ou des protides. La rareté ou le prix n'ont rien à voir dans l'affaire, seule la valeur calorifique entre en jeu.

Si donc un homme ne dispose que d'une quantité insuffisante de pain, il peut recourir à une quantité plus forte que d'ordinaire d'un autre aliment : lait, viande, fromage, fruit, etc., de manière à disposer toujours, au total, du nombre de calories indispensable.

Or 100 grammes de pain fournissent à l'homme environ 250 calories. Pour remplacer ces 100 grammes de pain, pour disposer de 250 calories provenant d'une autre source alimentaire, il faut à peu près des principaux aliments, tels qu'on les trouve sur le marché, les quantités suivantes :

Saindoux		30	grammes.
Beurre		33	—
Sucre		63	—
Pâtes sèches, riz	70 à	75	—
Haricots secs, lentilles	70 à	75	—
Dattes		90	—
Fromages	70 à	125	—
Châtaignes		150	—
Viande de bœuf	125 à	165	—
Abats	125 à	250	—
Lapin	plus de	200	—
Poisson	250 à	500	—
Pommes de terre		350	—
Banane		355	—
Lait entier		360	cent. cubes.
Lait écrémé		625	—
Pomme		500	grammes.
Carotte		550	—
Choux		1 000	—
Salades	1 200 à	1 500	—

Ce tableau montre que le pain n'est remplaçable à l'heure actuelle que par des aliments, comme la viande, le fromage, les matières grasses, etc., plus déficitaires, par suite plus difficiles à se procurer, ou bien par des aliments tels que les légumes frais (choux, salades, carottes, etc.), dont les quantités énergétiquement équivalentes sont tellement considérables qu'il n'est pratiquement possible d'y songer que pour une partie tout à fait insuffisante.

Ainsi ressort-il avec évidence que, pour ménager au mieux l'ensemble des substances alimentaires disponibles, il y a intérêt à prendre toutes les mesures susceptibles d'éviter le gaspillage du pain, à favoriser même la consommation de cet aliment, de manière à éviter le plus possible celle des autres.

***

Comment arriver à ce résultat ? A la fois, semble-t-il, par deux moyens : en instruisant le

(1) Dans un examen comparatif entrepris récemment par M. Muret, professeur à l'École de Meunerie, des pains préparés avec des farines à 78, 80, 82 et 85 p. 100 de taux d'extraction ont reçu respectivement des experts les notes : 100, 90, 75 et 57.

public et en lui fournissant du pain aussi bon qu'on peut l'obtenir.

Trop peu de personnes se rendent compte de la valeur alimentaire du pain et pensent se nourrir mal si elles ne consomment pas avant tout des aliments « riches », de la viande et des fromages. Sans doute, l'homme ne peut puiser dans le pain seul toutes les substances qui conviennent à une alimentation équilibrée, et il doit, en même temps, puiser à d'autres sources ; mais le pain n'en constitue pas moins un aliment précieux et capable de couvrir, très économiquement, la plus grande partie de ses besoins alimentaires.

Il faut renseigner le public sur ce point, par des articles de presse, des entretiens radiodiffusés, des conférences publiques, par l'enseignement à l'école ; sinon il continuera à se jeter sur des aliments plus rares et plus coûteux, dont il pourrait souvent se contenter, au point de vue physiologique, d'une moindre proportion. Un tel accaparement ira à l'encontre des besoins de ceux qui sont moins bien placés pour se procurer les mêmes aliments.

On favorisera, en outre, la consommation du pain en rendant celui-ci aussi agréable que le permettent les circonstances. Au temps de Parmentier, on retirait 75 parties de farine de 100 parties de grains de froment, et l'on obtenait un pain excellent avec le maximum de valeur nutritive ; grâce aux progrès de la meunerie, en poussant aujourd'hui ce taux d'extraction à 80 p. 100, on peut encore obtenir du pain de très bonne qualité, ne différant pas d'une manière sensible du précédent quant à l'aspect, aux caractères organoleptiques, à la facilité de mastication et à la digestibilité.

***

Ne restent plus alors à envisager que des questions de détail au sujet desquelles il convient d'ailleurs de se laisser guider aussi par l'idée de rendre le pain agréable et facile à consommer.

On a réglementé la forme et la grosseur du pain ; les mesures prises à cet égard ne doivent pas être loin de donner toute satisfaction au public. Mais on devrait y ajouter celle de vendre le pain au poids réel, quitte à modifier le prix, lorsqu'il y a lieu, suivant la qualité ou la forme.

Au cours de la guerre 1914-1918 et tout récemment, on a tenté de réaliser une économie alimentaire en prescrivant l'usage du pain rassis à l'exclusion du pain frais. Cette prescription va certainement à l'encontre du but qu'elle vise.

Des consommateurs avaient déjà, avant ces tentatives, l'habitude de manger du pain rassis ; la vente obligatoire du pain cuit depuis vingt-quatre heures ne change pas grand chose pour eux ; ils trouvent seulement leur pain tout prêt chez le boulanger au lieu d'avoir à le laisser rassir, ce qui ne coûtait rien, quand ils n'en avaient que du tendre. Mais la plus grande partie des consommateurs préféraient et continuent à préférer le pain tendre ; ce n'est pas uniquement par goût, c'est souvent aussi parce que ce pain demande moins d'efforts de mastication. Cette dernière raison ne manquera d'ailleurs pas de prendre de l'importance lorsque l'insuffisance de vitamine antiscorbutique qui menace aura rendu beaucoup de dents plus sensibles. Il reste, il est vrai, à ces consommateurs, la ressource de dérassir le pain trop dur en le réchauffant ; le procédé est simple et bien connu, malheureusement il correspond à une dépense nouvelle et devrait, au point de vue de l'économie générale, être évité.

Lorsque le pain est bien préparé avec de la farine de bonne qualité, il renferme une mie qui ne devient pas difficile à mastiquer en rassissant, que certains préfèrent à cet égard au pain frais, que les médecins ont pu recommander même à tel ou tel malade. Mais quand le pain provient de farine à un taux d'extraction trop élevé, la gluténase du son agissant sur la matière protéique pendant la période de fermentation de la pâte, la mie devient de plus en plus molle et visqueuse quand elle est fraîche, de plus en plus dure quand elle rassit, et l'on comprend que cela puisse être une cause de gaspillage de la part de ceux qui digèrent mal la mie, de ceux qui ne peuvent ou ne savent pas utiliser les restes du pain devenu trop dur par rassissement.

***

En résumé, la recherche de la meilleure utilisation du blé et du pain, de particulière urgence en période déficitaire, ne doit pas être considérée comme une question indépendante ; elle est liée à celle, beaucoup plus générale, de l'économie qui s'impose à l'égard du stock national alimentaire tout entier.

L'extraction de la farine par mouture du grain de blé peut être poussée de 70 à 75 p. 100, qui donne des farines de très belle qualité, jusqu'à 100 p. 100, qui ne fournit plus qu'un mélange de farine et de son. Il ressort des expériences et des considérations présentées dans ce rapport qu'un taux d'extraction de 80 p. 100 — compte tenu, comme il a été mentionné, de la densité du grain — serait le plus avantageux : il procurerait une bonne farine, un pain appétissant et de haute digestibilité et réserverait une proportion de son convenable pour le bétail, seul capable d'assimiler

à peu près complètement les substances azotées contenues dans ce déchet du grain.

Pour éviter que le public, généralement mal informé sur la valeur nutritive du pain, ne tende à gaspiller celui-ci et, d'autre part, à consommer, pour parfaire ses besoins énergétiques, une quantité plus grande d'autres aliments, comme ceux d'origine animale, plus rares et plus onéreux, il conviendrait à la fois de l'instruire et d'appliquer tous les moyens qui permettent de rendre facile et même agréable la consommation du pain.

LES ALIMENTS DE REMPLACEMENT DANS L'HYGIÈNE ET DANS L'ÉCONOMIE DOMESTIQUES

PAR

Pierre CHOUARD

Professeur d'Agriculture au Conservatoire national des Arts et Métiers,
Chargé de mission au Centre national de la Recherche scientifique.

On n'a pas assez remarqué que les cartes de rationnement avaient limité l'usage des aliments *les moins chers*. Les denrées d'achat libre sont beaucoup plus coûteuses, de sorte qu'un autre rationnement par les prix est imposé aux familles nécessiteuses et aggrave les menaces que font peser les restrictions sur l'hygiène publique. Parmi les solutions partielles à ces difficultés, l'emploi judicieux des aliments de remplacement peut intervenir avec efficacité.

Le rationnement actuel et ses conséquences sociales. — La ration portée sur les cartes d'un adulte ou d'un adolescent, pour février 1941, fournit, par jour, 1 236 calories, dont 43 grammes de protides, et coûte, au minimum, 4 fr. 65. Un enfant de six à quatorze ans, avec l'appoint de lait entier, reçoit 1 404 calories et 51 grammes de protéides pour 5 fr. 31. Un adulte doté de la « ration de travailleur » bénéficie de 1 491 calories, dont 51 grammes de protides, pour 4 fr. 97 (1).

Ces chiffres sont bien au-dessus des ressources des indigents ; ils sont à la limite du budget des chômeurs : un ménage de chômeur, avec 2 enfants, reçoit en effet une moyenne de 7 francs par jour et par personne pour la totalité de ses besoins, ce qui ne laisse qu'une marge insignifiante pour les achats d'aliments d'appoint indispensables pour compléter les aliments rationnés.

Telles sont les données initiales du problème actuel de l'alimentation.

Mais pour en voir toutes les conséquences, pour préconiser un régime à une famille selon ses ressources, il ne suffit pas de savoir qu'il faudra procurer aux consommateurs un minimum de 500 à 1 500 calories supplémentaires et de 20 à 50 grammes de protides, d'après leur âge, leur poids et leur activité. Il faut encore dresser les tableaux *des prix réels des aliments*, tels qu'on les achète (prix au détail et compte tenu des déchets).

Par prix réels, nous entendons les *prix d'une même unité de valeur nutritive* : un gramme de protides en ce qui concerne les besoins azotés, ou 100 calories en ce qui regarde les besoins énergétiques.

Un tel tableau est reproduit ici. Bien entendu, il est sujet aux erreurs d'appréciation sur la composition des aliments et sur le pourcentage des déchets. Il doit être rectifié à chaque variation des cours. Tel qu'il est, il se montre fécond en enseignements :

On voit immédiatement que *toutes les denrées usuelles à très bon marché, valant moins de 30 centimes les 100 calories, sont contingentées*. Parmi les denrées peu chères, coûtant entre 0 fr. 30 et 0 fr. 60 les 100 calories, il n'y a d'achats libres que sur les topinambours, les figues sèches, le lait écrémé et les châtaignes, c'est-à-dire sur des produits trop peu abondants pour assurer à tous le complément nécessaire.

Les familles, surtout parmi les travailleurs, ne pouvant plus acheter leur appoint alimentaire sous forme de *pain* à 0 fr. 12 les 100 calories, doivent se rabattre sur les *rutabagas* à 0 fr. 91 ou les navets à 1 fr. 37, ou même sur des aliments beaucoup plus chers.

Pratiquement, la dernière réduction de 50 grammes subie sur le pain, au début de 1941, revient à amputer les familles pauvres de 125 calories, ou à grever leur budget de un franc par jour et par personne comme dépense supplémentaire pour assurer le remplacement du pain supprimé.

Il en va de même en ce qui concerne les besoins azotés : le gramme de protides de viande vaut environ 20 centimes. Même quand elles peuvent trouver de la viande, beaucoup de familles nécessiteuses renoncent à l'acheter parce qu'elle est trop chère : elles se croient mieux nourries par une dépense moindre consacrée à des pommes ou à des légumes tubéreux ; mais le minimum vital d'azote risque alors de ne pas être atteint, car

(1) Chiffres approximatifs calculés d'après les cours officiels des prix de détail aux environs du 1er février 1941 et d'après les tables de composition des aliments et de pourcentages des déchets par Mary SWARTZ-ROSE et par Mme L. RANDOIN.

aucune denrée usuelle d'achat libre ne fournit d'azote à bon marché, si ce n'est le lait écrémé, qu'on a tant de peine à se procurer en quantité suffisante.

Dans ces conditions, une grande partie de la population des villes, surtout parmi les adolescents, est à la limite inférieure du régime compatible avec l'état de santé ; la capacité de travail est réduite, la résistance au froid est diminuée, la tuberculose progresse et la menace des épidémies pèse sur tout le monde, sur les plus mal nourris comme sur ceux qui les entourent.

Quelques remèdes envisagés. — Pour remédier à cette situation, on peut envisager de relever le minimum vital des salaires ou des allocations, mesure utile, mais qui serait sans effet si les denrées d'achat libre n'étaient pas produites en plus grande abondance. On se tourne alors vers la production agricole, qu'il s'agit d'intensifier. Mais quelle que soit la rémunération ou la stimulation qu'on lui offre, l'agriculture ne pourra pas remplacer les bras des prisonniers, le carburant des tracteurs, ni les semences ou les engrais partiellement déficients, et l'accroissement de la production restera forcément limité.

La culture des jardins familiaux, par l'appoint de leur production, est d'une efficacité beaucoup plus certaine pour l'hiver prochain, mais tous les citadins ne pourront pas en bénéficier, malgré les efforts que déploie le Secours National dans ce sens.

Il reste cependant une autre ressource, limitée, mais non négligeable : l'emploi des aliments de remplacement.

Les aliments de remplacement (1). — Sous le nom d'« aliments de remplacement », on peut ranger tous les produits qui peuvent prendre un emploi nouveau ou plus étendu dans l'alimentation pour suppléer à la déficience des aliments usuels. Le moût de raisin concentré, inemployé jusqu'ici dans l'alimentation, est un bon exemple de remplacement du sucre. Les châtaignes, utilisées plutôt comme dessert, méritent d'être considérées comme aliment de remplacement quand on les emploie pour suppléer aux pommes de terre dans le plat principal.

Remplacement des aliments azotés. — Les aliments de remplacement riches en matières azotés sont peu nombreux et difficiles à se procurer.

Les uns sont des aliments déjà usuels auxquels il faut donner une place importante, à défaut de viande et d'œufs. Tels sont *les bas morceaux de boucherie, la triperie, les abats, les mollusques et les crustacés*. Compte tenu de certaines intolérances individuelles, ces aliments pris en quantités convenables peuvent remplacer correctement l'apport de protides animaux, mais leur prix est élevé et leur répartition imparfaite. On ne peut compter sur eux qu'à titre occasionnel.

On se souviendra que, pour apporter 10 grammes de protides animaux, s'il faut environ 58 grammes de viande maigre de bœuf (faux filet) coûtant environ 2 fr. 90, il faudra les quantités équivalentes suivantes :

85 gr. de tripes apprêtées, coûtant environ	2 fr.
345 gr. d'huîtres portugaises, en coquilles......	2 20
250 gr. de moules de bonnes dimensions.......	1 fr.
50 gr. de crevettes cuites	1 10

De plus, deux sous-produits industriels des abattoirs doivent être récupérés :

Le *sang des animaux* quand il peut être recueilli proprement et les *viandes récupérables* qui, après traitement convenable, peuvent servir à préparer des conserves. Le *boudin*, qu'il soit de sang de porc ou de sang de bœuf, garde sensiblement la même valeur alimentaire : il en faut environ 55 grammes coûtant 1 franc pour apporter 10 grammes de protides et équivaloir à 58 grammes de bonne viande maigre coûtant du double au triple.

Pour remplacer le *lait* et les *fromages*, il n'existe que deux denrées d'achat libre : le *lait écrémé* et les *fromages maigres* et *yohgourts fabriqués avec le lait écrémé*. Ces produits sont privés de la matière grasse du lait et de 60 p. 100 environ de sa vitamine A, mais ils contiennent le reste des principes nutritifs du lait : reliquat de vitamine A, vitamine B, caséine, sucre et sels minéraux. Les équivalences sont à peu près les suivantes, par rapport à 58 grammes de bonne viande maigre (comme ci-dessus), coûtant 2 fr. 90, et apportant 10 grammes de protides et environ 100 calories.

	Équivalence en azote (10 gr. de protides).	fr.	*Équivalence en calories* (100 environ).	fr.
Faux filet	: 58 gr.	2 90	58 gr...	2 90
Lait entier	: 303 —	0 73	150 — ..	0 36
Lait écrémé	: 295 —	0 50	272 — ..	0 46
Fromage maigre bien ressuyé	: 40 —	0 52	82 — ..	1 05

On remarquera que le lait écrémé est moins avantageux que le lait entier au point de vue énergétique, mais plus avantageux en ce qui concerne les besoins azotés. Ces divers produits,

(1) Voir la brochure publiée sous les auspices du Comité spécialisé pour l'étude de l'alimentation auprès du Centre national de la Recherche Scientifique : *Conseils sur l'alimentation et l'hygiène à la ville et à la campagne en période de restrictions* (Paris, 96 p., 1941, La Maison Rustique).

très irrégulièrement répartis, sont relativement peu coûteux, surtout comme appoint d'azote. Leur distribution devrait être accordée libéralement à tous ceux qui ont besoin d'une suralimentation azotée, adolescents et tuberculeux notamment ; il y a là une réforme importante à obtenir du ravitaillement général.

On doit noter la *richesse protéique relative et le bas prix de plusieurs aliments végétaux*, non seulement *légumes secs*, mais encore *orge mondé*, *semoules* ou *farines de céréales* et même *châtaignes*, *figues*, etc. Nous retrouverons ces denrées, à propos des remplaçants pour besoins énergétiques. A signaler aussi la richesse exceptionnelle de certains « légumes verts », surtout les *feuilles fraîches de luzerne*, qui peuvent se manger comme l'épinard, et contiennent environ 3,4 p. 100 de protides ; c'est-à-dire qu'il faut fournir 295 grammes de feuilles fraîches de luzerne pour apporter 10 grammes de protides (mais il s'agit alors de protides végétaux).

Enfin, il existe deux denrées industrielles qui peuvent exceptionnellement entrer dans l'alimentation humaine : la *caséine* et le *tourteau d'arachide*.

La *caséine industrielle* est le sous-produit de la fabrication du beurre. Elle est destinée aux usines de colles et de matières plastiques et laine artificielle. Telle qu'elle est, elle pourrait remplacer facilement et sans inconvénient ce qui manque de viande dans notre alimentation : c'est, en effet, un protide animal comme la viande, riche en phosphore. Elle se présente sous forme d'une poudre blanche, sèche, insipide, qui peut être mélangée à n'importe quel plat ; en particulier elle peut être ajoutée à la farine pour faire le pain, les biscuits, les pâtes, à la purée de pommes de terre, aux sauces, gratinés, etc. Il est seulement nécessaire de la mélanger avant cuisson avec les aliments usuels auxquels on l'ajoute.

C'est le meilleur marché de tous les protides animaux : 11 à 12 grammes suffisent à apporter 10 grammes de protides et ne coûtent que 13 à 14 centimes en remplacement de 58 grammes de faux filet valant 2 fr. 90. C'est donc de l'azote environ vingt fois moins cher que celui de la viande. N'étant pas chargée d'eau, son transport est également avantageux. On envisage, très justement, des distributions de *longuets à la caséine* pour la jeunesse des écoles. C'est, en effet, la forme de distribution la plus commode pour un appoint azoté ; mais il est inutile, pour le reste des consommateurs, de grever la caséine des frais de confection en biscuiterie : il vaudrait mieux faire répartir beaucoup plus largement la caséine dans les magasins d'alimentation, en vue des usages domestiques au gré de chacun, quitte à la réserver aux familles chargées d'enfants et aux malades à suralimenter.

Le *tourteau d'arachide*, résidu de l'extraction d'huile par pression, a une haute valeur nutritive pour le bétail, car il apporte environ 54 p. 100 de protides, des hydrates de carbone, et un résidu variable de graisses ; mais il est ordinairement amer et de mauvais goût pour l'homme. Cependant, le tourteau déshuilé provenant de l'extraction presque totale de l'huile par solvant possède un goût agréable. C'est une farine gris très clair, qui convient parfaitement pour l'alimentation humaine. Il est facile de l'incorporer aux purées, et même éventuellement au pain. Cuit au four avec de l'eau, de l'ail, de l'échalote et des épices, il fournit une sorte de crème-sandwich qui imite les crèmes de pâtés de foie. On peut en faire des pâtés qui passent pour de la viande, des galettes et des pâtisseries, des crèmes chocolatées, etc...

Le tourteau d'arachide est, de beaucoup, le meilleur marché de tous les aliments azotés : 10 grammes de ses protides ne coûtent que 0 fr. 37, (10 grammes de protides de haricots secs coûtent environ 0 fr. 47). Même en admettant, comme il s'agit de protides végétaux, qu'il en faille le double pour équivaloir à 10 grammes de protides de viande, il suffirait d'une dépense de 3 à 4 centimes en tourteau d'arachide pour équivaloir à une dépense de 2 fr. 90 en viande, soit environ quarante fois moins.

Malheureusement, il y a compétition entre l'homme et le bétail pour l'emploi de quelques milliers de tonnes de tourteau qui sont encore produits dans les huileries des grands ports. Comme l'emploi direct par l'homme assure à ces protides un rendement huit à dix fois supérieur à leur emploi par l'intermédiaire de l'animal en vue également de l'alimentation humaine, il serait nécessaire, pendant la période de pénurie de viande et de légumes secs, d'accorder libéralement au commerce d'alimentation le tourteau d'arachide déshuilé, quitte à réserver tous autres tourteaux au bétail. L'attribution d'une fraction du tourteau pour l'homme n'a pourtant été encore que très exceptionnelle et c'est vraiment dommage.

Remplacement des aliments énergétiques. Pain et féculents. — Les aliments de remplacement à usage principalement énergétique doivent suppléer *le pain, la farine, les pâtes, le riz, les pommes de terre et le sucre*, tous étroitement contingentés.

C'est d'abord l'*orge mondé*, qui est revenu en usage pour remplacer le riz de façon assez agréable ; mais l'orge a dû être bientôt contingentée à son tour, en raison de la compétition entre l'homme

et le bétail pour les céréales secondaires. L'orge mondé a une valeur nutritive presque exactement équivalente à celle du riz, pour un prix presque double, ce qui est vraiment excessif ; l'action sur le tube intestinal est cependant inverse chez les deux céréales.

A défaut, on pourra, en cas de nécessité, constituer un régime de suralimentation à bon marché, avec d'autres *graines de céréales*, sarrasin et petit blé notamment, réservés ordinairement aux volailles (1). Ces graines coûtent environ deux fois moins cher que le pain (à calories égales). On peut se les procurer parfois dans les graineteries. Assurément, si tout le monde devait les consommer, il n'y en aurait pas assez ; mais elles peuvent être utiles dans des situations exceptionnelles. Même avec leur enveloppe, les graines brutes de céréales peuvent facilement servir à faire des bouillies, des galettes, etc., en les torréfiant légèrement avant de les moudre à plusieurs reprises dans un moulin à café.

Les *châtaignes* remplacent environ trois fois leur poids de pommes de terre et coûtent à peine plus cher, à calories égales.

Les *figues sèches* sont très avantageuses : elles remplacent presque cinq fois leur poids de pommes de terre et coûtent, à calories égales, un peu plus cher seulement.

Les *dattes* ont la même équivalence en poids, mais coûtent environ le double.

L'industrie commence à extraire la fécule de *marrons d'Inde* qui est excellente et équivalente à la meilleure fécule de pommes de terre. L'extraction familiale est possible, mais un peu compliquée.

Les *pommes* remplacent les trois quarts de leurs poids en pommes de terre, mais coûtent un prix excessif : cinq fois plus cher à calories égales.

Enfin, il existe de nombreux *légumes-racines* qui peuvent suppléer au manque de pommes de terre :

Le problème du Rutabaga. — Celui qui a remporté le plus de succès est le trop célèbre *Rutabaga* ou *Chou-navet*. Bien accommodé, il fournit des plats excellents. Mais ce légume de remplacement a été l'occasion d'une faute de logique et d'une spéculation abusive et stupidement tolérée. *Faute de logique :* en effet, s'il fallait approvisionner les villes avec l'un des aliments du bétail, il ne fallait pas choisir l'un des plus aqueux, des plus lourds et encombrants à transporter (2) : 234 grammes de rutabagas équivalent à 100 grammes de pommes de terre et à 110 grammes de topinambours. Il eût été plus logique de transporter les topinambours et de faire consommer sur place les rutabagas. *Spéculation :* en effet, un hectare cultivé en pommes de terre produit à peu près autant de calories nutritives qu'un hectare cultivé en rutabagas. Les pommes de terre demandent plus de soins à cultiver et à conserver, les rutabagas sont plus chers à transporter parce que plus lourds. Tout compte fait, il n'y a aucune raison pour payer plus cher les calories en rutabagas que les calories en pommes de terre. Or, à calories égales, on paye le rutabaga trois fois plus cher que les pommes de terre ou les topinambours. L'abus est flagrant ; mais qui saura le réprimer sans priver le marché libre d'un appoint légumier vraiment indispensable ?

Racines diverses. — En cas de besoin, d'autres racines pourraient être employées, *les betteraves sucrières ou demi-sucrières, destinées à la distillation*, pourraient fournir des plats acceptables, surtout en mariant leur saveur sucrée avec des sauces piquantes. Elles apporteraient, à poids égal, autant de calories que les pommes de terre et devraient coûter environ deux à trois fois moins cher.

Parmi les plantes sauvages, les *racines d'onagre* et de *raiponce*, les *noix de terre* ou *génottes*, sont comestibles et parfois abondantes. Les *jacinthes des bois* constituent un légume savoureux, avec une sauce relevée. La fécule des tubercules de nos *orchidées* est comparable au salep et celle de la *sagittaire* à l'arrow-root. Les souches des *Typha*, faciles à récolter en grande abondance lorsqu'on vide les étangs, peuvent donner une farine grossière mais utilisable.

Remplacement du sucre. — Le remplacement direct sucre est limité à un petit nombre de denrées ou de recettes.

Le *moût de raisin concentré* était un produit normal de l'industrie viticole, pour ses propres usages. Il était facile d'adapter ce produit à l'alimentation par une désacidification partielle, afin d'enlever l'excès d'acide tartrique. Les moûts concentrés et les « miellées » de raisin actuellement préparés sont très bons : ils peuvent remplacer le sucre dans tous ses usages où une saveur acidulée n'est pas gênante, notamment pour préparer des confitures, des compotes ou pour sucrer des grogs. Leur valeur nutritive est, à poids égal, environ les 3/4 ou les 4/5 de celle du sucre. Il est regrettable que des motifs de spéculation aient fixé le cours à un prix excessif et que la répartition de cet aliment excellent soit tellement inégale d'une région à l'autre. On doit le déplorer d'autant plus qu'il y a là une forme satisfaisante d'utilisation du raisin : toutes ses calories alimentaires sont conservées, tandis que,

(1) A condition qu'il soit bien séparé des graines toxiques pour l'homme : ivraie, nielle, etc.

(2) A signaler pourtant, à l'avantage du rutabaga, sa richesse en vitamine C et la facilité de le conserver presque dans n'importe quelle condition.

dans le vin, une partie est gaspillée par la fermentation et le reste passe, sous une forme dégradée, l'alcool, nullement équivalente pour la satisfaction des besoins énergétiques fonciers. Sans réduire trop la production du vin, il aurait été raisonnable de consacrer environ 1/5 de la récolte de raisin à fournir du « sucre de raisin » qui aurait remplacé au moins les importations de sucre de canne, soit environ 1/8 de nos besoins d'avant guerre en sucre. Encore est-il heureux que les moûts concentrés soient assez largement utilisés en confiserie et confiturerie industrielles, mais cet usage ne résout pas le problème de l'approvisionnement des familles.

L'extrait de malt concentré est une sorte de miellée résultant de l'évaporation du moût d'orge germé. C'est un sirop épais de maltose et de dextrines, ayant une valeur alimentaire égale à celle du miel avec des vitamines en plus et un prix presque deux fois moindre. La saveur n'est pas très sucrante. Mais ce produit, qu'on peut assez facilement se procurer dans les malteries de la région parisienne, est très intéressant pour remplacer une partie du sucre dans les confitures, ou pour consommer directement en tartines, comme suralimentation.

Le *dextrose* (ou glucose) de maïs est un aliment immédiatement assimilable, aussi nutritif que le sucre ; les petites quantités disponibles ne permettent guère de le faire sortir du cadre des aliments de régime.

Enfin, on peut économiser beaucoup de sucre en *conservant les fruits* soit par dessiccation, soit « au naturel » par stérilisation, soit par *concentration*. Le *jus de raisin* évaporé à feu doux donne le *raisiné*, forme domestique du moût concentré. Le *jus de pommes* donne, de même, le *pommé*. Un mélange de jus de pommes ou de jus de raisin concentrés et de pulpe de pommes ou d'autres fruits permet de faire d'excellentes confitures sans sucre.

Remplacement des corps gras. — Le remplacement des matières grasses n'est pas possible : il faut se limiter aux pratiques suivantes :

Pour le bilan énergétique, pour la suralimentation éventuelle, remplacer les graisses par un poids isodyname d'hydrates de carbone. Pour les besoins indispensables en corps gras, utiliser tout ce que nous accorde la carte de rationnement ; l'accroître par de petites récupérations opérées sur les *graisses périviscérales* accompagnant la viande, sur la *graisse des os*, etc...

Pour pouvoir manger des salades, remplacer l'huile par des *corps à consistance onctueuse*, sans en attendre un effet nutritif appréciable. Les *huiles de lichen* ne sont que des mucilages de l'algue *Chondrus crispus*. L'une des meilleures « pseudo-huiles » pour salades est faite avec un *empois léger d'amidon ou de fécule*, mélangé avec du vinaigre ou de la moutarde.

A la campagne, on peut indiquer de nombreuses *graines oléagineuses* qui pourraient permettre de petites fabrications artisanales d'huile véritable (*faînes, pépins de citrouille*, etc...). Industriellement, la récupération des *huiles de pépin de raisin* et de *pépins de tomate* devrait être beaucoup plus poussée.

Remplacement des légumes verts. — Les légumes verts, malgré leur faible valeur nutritive, apportent, par leur masse, un appoint de calories appréciable et sont surtout indispensables pour leurs sels minéraux, leurs vitamines et leur volume de cellulose. En tant qu'aliments énergétiques, ils sont très chers : de l'ordre de 1 fr. 50 à 3 francs les 100 calories, soit cinq à dix fois plus chers que les pommes de terre, douze à vingt-cinq fois plus que le pain. Aussi, les familles nécessiteuses feront-elles bien d'économiser cette dépense chaque fois qu'elles le pourront, en faisant usage de certains *déchets de légumes*, ou de *plantes sauvages* cueillies pendant les promenades du dimanche à la belle saison. Les plus savoureux de ces légumes, à manger comme les épinards, sont les *feuilles de navets*, les *feuilles de radis*, les *feuilles de salsifis*, les *feuilles de séneçon des oiseaux*, les *jeunes feuilles de hêtre*, le *mouron des oiseaux*, les *orties blanches*, les *orties piquantes* très jeunes, les *feuilles fraîches de luzerne*, les *arroches sauvages* et surtout celles du bord de la mer. Pour les régions maritimes : les jeunes tiges de *salicorne herbacée* sont supérieures aux haricots verts comme goût et surtout comme valeur nutritive.

Remplacement du café. — Les succédanés du café ne fournissent évidemment pas la caféine, mais beaucoup de personnes croient avoir besoin d'une « boisson noire » qui leur donne l'illusion du café. Il vaut mieux que cette boisson soit aussi nutritive que possible et qu'elle ne constitue pas un gaspillage de denrées plus précieuses. On proscrira donc l'orge ou les pois chiches grillés; on admettra le malt torréfié, qui abandonne en solution la majeure partie de ses principes nutritifs. On recommandera l'usage des déchets sucrés et légèrement torréfiés : *petites dattes invendables, mauvaises figues sèches*, etc. On utilisera les *racines d'endives* après poussée de cette salade et même les racines des laitues et des salades diverses, pour remplacer assez correctement la véritable chicorée à café.

En conclusion, l'emploi des aliments de remplacement permet d'apporter quelque allègement dans les difficultés d'approvisionnement du

public. Il est donc important de ne pas méconnaître ces ressources dans l'établissement d'un régime alimentaire. Mais il est évident que la plupart des aliments de remplacement, à l'exception de produits de cueillette qui n'auront qu'un intérêt occasionnel, sont des denrées agricoles normalement employées à des usages industriels ou à l'alimentation du bétail. Il y a forcément compétition entre l'alimentation humaine et ces autres usages en période de restrictions.

TABLEAU I

Prix de l'unité de valeur énergétique des principaux aliments existant dans le commerce.

Les prix de base sont ceux du commerce de détail à Paris, *vers le 1er février 1941*. La valeur énergétique de chaque aliment est calculée d'après les tableaux de composition de Mme L. RANDOIN et de Mary Swartz ROSE. Les proportions de déchets sont empruntées à ALQUIER, M. S. ROSE, L. LAPICQUE et R. LEGENDRE.

En raison de la variabilité des cours et de la variabilité de composition des aliments, les données fournies ici n'ont évidemment qu'une *valeur approximative* ; mais elles fixent au moins des ordres de grandeur qui méritent d'être comparés et commentés. Il sera facile à chacun de remettre ce tableau à jour en fonction des prix du lieu et du moment.

Les *denrées contingentées par les cartes de restrictions* sont marquées du signe §.

Les denrées d'*achat théoriquement libre, mais rares ou difficiles à se procurer à Paris* et à la date indiquée, sont marquées du signe X.

ALIMENTS	PRIX DE DÉTAIL au kilogramme (en francs). (1)	POURCENTAGE de *déchets* sur l'aliment brut, tel qu'on l'achète. (2)	POIDS D'ALIMENT brut (en gr.) pour 100 CALORIES. (3)	PRIX (en francs) de 100 CALORIES (frais culinaires non compris). (4)
ALIMENTS TRÈS BON MARCHÉ (moins de 0 fr. 30 les 100 calories) :				
X Avoine (en grains)	1,45 à 2 (?)	0	31,4	0,0455 à 0,063
X Tourteau d'arachide déshuilé	2	0	31	0,062
X Orges en grains	1,75 à 2,50	0	29,8	0,052 à 0,0745
X Blé et petit blé (en grains)	1,90 à 2,70	0	29,7	0,0565 à 0,08
X Sarrasin (en grain) (1)	2 à 2,70	0	30,5	0,061 à 0,082
§ Pain	3,15	0	39	0,123
§ Farine de blé	4,80	0	28,7	0,137
§ Graisse de cheval fondue	14	0	11,1	0,156
§ Huile d'arachide	13,60 le litre. 14,80 le kg.	0	11,1	0,165
§ Sucre cristallisé	6,75	0	25	0,169
§ Riz (poli)	6,50 à 8,80	0	28,3	0,184 à 0,248
Farine de sarrasin	6,70	0	29,2	0,196
§ Fèves et févettes	7,20 à 9,20	0	29,2	0,21 à 0,27
§ Margarine	16,80	0	13,3	0,223
§ Pâtes alimentaires (sèches)	8,80 à 12	0	28,3	0,248 à 0,34
§ Saindoux	26 »	0	11,1	0,289
ALIMENTS BON MARCHÉ (de 0,30 à 0,60 les 100 calories) :				
§ Orge mondé	11 »	0	28,2	0,31
§ Biscottes	13 »	0	25	0,325
§ Pommes de terre	2,10 (moyenne)	20	149,5	0,33
X Topinambours	2 »	20	166,6	0,333
X Caséine sèche industrielle	12 »	0	28,3	0,34
§ Pois cassés	12 »	0	28,3	0,34
§ Haricots secs	10,50 à 13	0	29,2	0,32 à 0,38
X Châtaignes fraîches	7 »	16	49,3	0,344
Farine d'orge	12 »	0	28,9	0,348
§ Lait entier	2,40	0	150	0,36
§ Lentilles sèches	14 »	0	28,7	0,40
Confitures (valeur moyenne)	14 »	0	29,3	0,413
Extrait concentré de malt	15 »	0	28,4	0,425
Figues sèches	9,80 à 18 (moyenne 12,50)	0	33,4	0,42 (0,33 à 0,785)
X Chocolat sans sucre (à cuire)	22 »	0	20,4	0,45
Lait écrémé	1,70	0	272	0,46
§ Beurre	35 à 39 (38,50)	0	13,0	0,50 (0,455 à 0,51)
§ Fromage de Cantal	24 »	10	22,8	0,55
§ Lard salé	32 »	0	17,5	0,55

(1) Prix taxé à Paris, inférieur au cours taxé en Bretagne (2 fr. 70).

ALIMENTS	PRIX DE DÉTAIL au kilogramme (en francs).	POURCENTAGE de *déchets* sur l'aliment brut, tel qu'on l'achète.	POIDS D'ALIMENT brut (en gr.) pour 100 CALORIES.	PRIX (en francs) de 100 CALORIES (frais culinaires non compris).
ALIMENTS DE PRIX MOYEN (0,60 à 1,20 les 100 calories) :				
X Moût de raisin concentré	20 à 25	0	33	0,64 à 0,80
X Pruneaux secs	17 environ.	15	39,1	0,664
X Miel	22,50	0	30,6	0,69
§ Fromage de Port-Salut	24 »	10	29,8	0,72
Betteraves potagères (crues)	3 »	20	250	0,75
Dattes	25 »	10	32,2	0,77
§ Fromage de gruyère	27,50	10	28,2	0,78
§ Fromage de Camembert	25,40 (6,35 l'un)	10	31,7	0,81
X Noix sèches	15,50	74	52,8	0,83
X Abricots secs	25 »	0	36	0,90
Rutabagas	(2 à) 2,60	30	350,9	(0,69 à) 0,91
X Salsifis	6 »	24	153,8	0,925
§ « Fromage » de tête de porc	35 à 40	0	26,2	0,916 à 1,05
§ Plat de côtes de bœuf	20 »	19	47,4	0,95
X Amandes sèches en coques	34 »	45	28,1	0,955
Fromage maigre de lait écrémé (bien égoutté)	12,50	0	80,5	1,01 environ.
§ Saucisson	50 (environ)	5	21,0	1,05
X Chou pommé (paré)	2,90	15	376	1,09
X Carottes (vieilles)	3,90	20	285,7	1,12
X Oignons secs	5,20	10	227,6	1,18
ALIMENTS ASSEZ CHERS (1,20 à 2 fr. les 100 calories) :				
Pommes fraîches	(5 à) 8	20	198	(0,99 à) 1,59
X Navets (vieux)	3,70	23	333,3	1,23
§ Côtelettes de mouton (grasses)	44 0	14	31,9	1,27
X Céleri-rave	4,60	20	277	1,28
X Oies grasses (vidées)	40 à 45	18	31,1	1,22 à 1,40
§ Côtes de porc	38 à 40	19	36,9	1,40 à 1,47
§ Moules	4 (environ)	60	408	1,64
§ Épaule de mouton	27 à 36	22	51,5	1,39 à 1,85
§ Saucisses	40 à 48 moyenne 43	0	40 environ	1,72 (1,60 à 1,92)
§ Macreuse de bœuf	24 »	17	69	1,66
§ Gigot de mouton	34 »	18	51,9	1,76
Harengs frais	14,40	49	125,1	1,80
Bananes	11,50	35	156,2	1,80
X Œufs de poules	26,70 (moyenne : 1,60 l'un).	11	76,2	1,96
Épinards	4,80	20	418,9	2,
X Poireaux	5,20 à 7,20	35	345	1,90 à 2,52
ALIMENTS CHERS (2 fr. à 3,20 les 100 calories) :				
§ Bavette de bœuf	45,50	11	43,7	2
§ Filet de porc	40 »	10	51,9	2,07
§ Jambon (moyent gras)	64 à 68	5	32,8	2,10 à 2,33
§ Filet de bœuf (gras) et faux filet	50 à 60	10	42	2,15 à 2,57
X Crevettes cuites	22 »	50	100	2,20
§ Épaule de veau	35 »	15	62,7	2,20
Boudin	18 »	5	122	2,22
Oranges et mandarines	8,40 à 12	27	268,1	(2,27 à) 3,24
X Canards	34,50	27	65	2,33
§ Aloyau de bœuf gras	50 »	9	47,4	2,38
§ Morue salée	20 » (?)	26	125,6	2,50 (?)
§ Viande de bœuf (moy. génér.)	40 »	22	63,5	2,54
Huîtres (portugaises)	6,40 environ	54	435	2,79
Pissenlits	15 »	15	191,2	2,88
§ Côte de veau	39,50	25	75,1	2,97
Lapins (écorchés et vidés)	35 à 44 (moyenne 37)	15	110	4,07 (3,85 à 4,84)
§ Filet de bœuf (maigre) et faux filet	50 à 60	10	59,4	3,01 à 3,61

ALIMENTS	PRIX DE DÉTAIL au kilogramme (en francs).	POURCENTAGE de *déchets* sur l'aliment brut, tel qu'on l'achète.	POIDS D'ALIMENT. brut (en gr.) pour 100 CALORIES.	PRIX (en francs) de 100 CALORIES (frais culinaires non compris).
ALIMENTS TRÈS CHERS (3,20 à 7 fr. les 100 calories) :				
Carottes nouvelles d'Algérie	12 »	20	285,7	3,43
Navets nouveaux	10,50	23	333,3	3,50
X Choucroute	10 »	0	358	3,58
Grondins	18,05-23,50	40	192	3,43 à 4,47
Citrons	11,50	30	323,6	3,77
Filets de raie	32,55	0	123,5	4,02
Poulet (plumé et vidé)	35 à 44 ; 37 en moy.	15	110	7,07 (3,85 à 4,84)
X Tripes apprêtées	24 »	0	171,2	4,14
Merlans	18,2 à 22,50	40	235	4,33 à 5,30
Pamplemousse	17,50	25	285,7	5
Choux-fleurs (parés)	environ 11-12	30	465	5,49
Scaroles	11 »	15	555	6,12
Cresson de fontaine	15 env. ; 5 la botte.	0	440,1	6,53
Daurade	25,50	50	256	6,55
Colin	36,50	40	189	6,90
ALIMENTS EXCESSIVEMENT CHERS : (plus de 7 fr. les 100 calories).				
Églefin	26,60	50	277	7,40
X Champignons de couche	24 »	25	312	7,50
Carrelet	22,80	59	353,4	8,20
X Pâté de foie gras	350 à 500	0	24,1	8,43 à 12,05
Soles	47,50	40	233	11,05
Tomates d'Algérie	26 »	10	500	13
Homard et langouste	50 à 75	63	325,7	16,20 à 24,30

TABLEAU II

Prix de l'unité de matière azotée assimilable des principaux aliments existant dans le commerce.

Mêmes remarques qu'au tableau précédent. Le pourcentage adopté pour les déchets est le même.

Les aliments trop pauvres en azote ne sont pas portés ici.

Le prix des aliments azotés d'origine végétale est porté dans une colonne distincte, parce qu'ils ne peuvent remplacer exactement les aliments d'origine animale.

ALIMENTS.	PRIX DE DÉTAIL au kilogramme (en francs).	POIDS BRUT (en gr.) apportant 1 GRAMME DE PROTIDES.	PRIX EN CENTIMES pour obtenir 1 GRAMME DE PROTIDES (frais culinaires non compris).	
			Origine animale.	Origine végétale.
AZOTE TRÈS BON MARCHÉ (moins de 0 fr. 06 le gr. de protides) :				
X Tourteau d'arachide	2 »	1,85		0,37
X Caséine sèche industrielle	12 »	1,14	1,36	
X Avoine (grains)	1,45 à 2 »	10		1,45 à 2 »
X Blé et petit blé (grains)	1,90 à 2,70	8,33		1,58 à 2,25
X Sarrasin (grains)	2 » à 2,70	8,85		1,77 à 2,38
X Orge (grains)	1,75 à 2,50	10,2		1,79 à 2,55
§ Fèves et févettes	7,20 à 9,20	4		2,9 à 3,7
§ Pain	3,15	12,5		3,94
§ Haricots secs	10,50 à 13	4,45		4,66 à 5,80
§ Farine de blé	4,80	9,1		4,35
Lait écrémé	1,70	29,4	5	
Fromage maigre de lait écrémé (bien égoutté)	12,50	4	5,2	
§ Pois cassés	12 »	4,35		5,2
§ Lentilles	14 »	3,9		5,5
AZOTE A BON MARCHÉ (0 fr. 06 à 0,12 le gr. de protides) :				
§ Lait entier	2,40	30,3	7,3	
§ Pâtes alimentaires	8,80 à 12	8,33		7,7 à 10
Farine de sarrasin	6,70	11,5		7,70
§ Riz (poli)	6,50 à 8,80	12,7		8,15 à 11,1
§ Fromage de Port-Salut	24 »	4,1	9,9	
Moules	4 »	25	10	

ALIMENTS.	PRIX DE DÉTAIL au kilogramme (en francs).	POIDS BRUT (en gr.) apportant 1 GRAMME DE PROTIDES.	PRIX EN CENTIMES pour obtenir 1 GRAMME DE PROTIDES (frais culinaires non compris).	
			Origine animale.	Origine végétale.
Boudin	18 »	5,55	10	
Farine d'orge	12 »	8,7		10,2
§ Biscottes	13 »	7,9		10,3
§ Fromage de Cantal	24 »	4,35	10,4	
§ Fromage de Gruyère	27,50	3,76	10,4	
§ Morue salée	20 » (?)	5,26	10,5	
X Crevettes cuites	22 »	4,8	10,5	
AZOTE DE PRIX MOYENS (o fr. 12 à 0,25 le gr. de protides) :				
§ Pommes de terre	2,20	55,5		12,2
§ Fromage de Camembert	24,50	5	12,7	
Harengs frais	14,40	8,9	12,8	
§ Orge mondé	11 »	11,8		13 »
X Châtaignes	7 »	19,2		13,5
§ Plat de eôtes de bœuf	20 »	6,9	13,8	
X Topinambours	2 »	71,5		14,3
§ Macreuse de bœuf	24 »	6,25	15	
Lapin (écorché et vidé)	32 »	5,26	16,8	
Betteraves potagères erues	3 »	59		17,7
§ Fromage de tête de porc	35 à 40	5,12	18	
Filet de raie	32,55	5,56	18	
Grondin	18,05 à 23,50	9,55	18,1 à 22,4	
Merlan	18 à 22,50	10,6	19,2	
Poulet (plumé et vidé)	37 (moyenne)	5,45	20,2	
§ Saucisson	50 »	4,8	20,4	
X Tripes apprêtées	24 »	8,52	20,6	
Chou pommé	2,90	71,5		
§ Filet de porc	40 »	5,3	21,2	20,7
X Canard	34,5	6,25	21,6	
§ Côtelettes mouton (assez grasses)	44	5,43	21,7	
Huîtres	6,40	34,5	22,1	
X Œufs de poule	26,70	8,4	22,5	
X Salsifis	6 »	37		22,2
Épinards	4,80	47,7		22,8
§ Épaule de veau	35 »	6,62	23,2	
§ Saueisses	43 »	5,43	23,4	
§ Bœuf (valeur moyenne)	40 »	6,02	24,1	
§ Épaule de mouton	27 à 36	7,3	19,7 à 26,3	
AZOTE CHER (o fr. 25 à 0,50 par gr. de protides) :				
§ Gigot de mouton	34 »	6,62	25,2	
§ Côte de veau	39,50	6,45	25,5	
§ Bavette de bœuf	45,50	6,1	27,6	
§ Côte de pore	38 à 40	4,75	28,4	
Rutabagas	2 à 2,60	111		29 »
§ Filet de bœuf (maigre) et faux filet	50 »	5,85	29,2 à 35,1	
§ Filet de bœuf (gras) et faux filet	50 »	5,9	29,4 à 35,3	
Amandes en coques	34 »	8,7		29,6
X Oie grasse	40 à 45	7,45	22,9	
Daurade	25,50	11,8	30	
§ Aloyau (assez gras)	50 »	6,05	30,3	
Eglefin	26,30	11,6	31	
Figues sèches	9,8 à 12	25		24,5 à 31,25
X Chocolat à cuire	22 »	7,75		17 »
X Noix	15,50	20,4		31,7
X Céleri-rave	44,60	71,5		32,8
§ Lard gras salé	32 »	10,6	33,7	
Carrelet	22,80	15,6	35,6	
Colin	36,50	9,98	36,2	
X Navet (vieux)	3,70	100		37 »
X Oignons	5,20	71,5		37,1
Poireaux	5,20 à 7,20	62,5		32,5 à 45
X Carottes (vieilles)	3,90	111		43,4
§ Jambon (moyennement gras)	64 à 68	7	44,8 à 47,5	
Sole	47,50	10,4	49,5	

ALIMENTS.	PRIX DE DÉTAIL au kilogramme (en francs).	POIDS BRUT (en gr.) apportant 1 GRAMME DE PROTIDES.	PRIX EN CENTIMES pour obtenir 1 GRAMME DE PROTIDES (frais culinaires non compris). Origine animale.	Origine végétale.
AZOTE TRÈS CHER (plus de 0 fr. 50 le gr. de protides) :				
Abricots secs	25 »	21,2		53,2
Pissenlits	15 »	37		56 »
X Choucroute	10 »	62,5		62,5
Chou-fleur paré	12 environ.	59		70,5
Scarole	11 environ.	71,5		78,6
X Champignons de couche	24 (?)	33,3		80 »
Homard et langouste	50 à 75	17	84,8 à 127,2	
Cresson de fontaine	5 la bot. 15 le kg.	59		88
Pruneaux secs	17 »	55,5		94,4
Navets (nouveaux)	10,50	100		105
Carottes (nouvelles)	12 »	111		122
Dattes sèches	25 »	52,8		132
Oranges et mandarines	8,40 à 12	166,6		140 à 200
Tomates	26 »	91,1		247
Pamplemousses	17,5 environ.	141,3		250
Pommes fraîches	5 à 8	333,3		166 à 266
X Pâté de foie gras	350 à 500	7,35	258 à 367	

TABLEAU III

Éléments pour le calcul des prix réels des denrées saisonnières *(non cotées en hiver)* et de quelques autres aliments non évalués dans les tableaux précédents.

Pour permettre à chacun de tenir à jour les tableaux des prix réels des aliments d'après leur valeur nutritive, nous ajoutons ici les éléments qui permettront, par une simple multiplication d'après le prix de détail, de calculer le prix des 100 calories et le prix du gramme de protides, lorsque ces aliments se trouveront en quantité suffisante sur les marchés.

ALIMENTS	DÉCHETS pour 100 parties de l'aliment brut, tel qu'on l'achète.	POIDS DE L'ALIMENT BRUT (tel qu'on l'achète) en grammes, procurant 100 calories.	1 gramme de protides.
Foie de veau	7	84,5	5,65
Cuisses de grenouilles	15	223,1	9,51
Saumon frais	30	70,8	6,52
Saumon (de conserve)	15	68,7	5,12
Sardines fraîches	30	128	6,3
Truite	50	121,5	11
Brochet	40	219,8	9,35
Éperlan	35	115,5	5,7
Anguille (grasse)	40	59,5	9,8
Crabe (en conserve)	0	125,8	6,32
Grains de maïs	0	30,2	11,1
Farine de maïs	0	28,7	11,1
Tapioca	0	28,1	250
Grains de seigle	0	29,4	9,3
Farine de seigle	0	27,9	10
Radis	30	487,8	111
Artichauts	52	333	71,5
Patates douces	25	101,4	71,5
Rhubarbe fraîche	33	833	333
Choux de Bruxelles	23	227,3	29,4
Asperges fraîches	29	500	62,5
Céleri à côtes	22	665	111
Poirée (ou Bette)	30	312	33,3
Haricots verts frais	20	298	50
Pois verts à écosser	45	180,5	27,8
Laitues et Romaines	15	666	100
Endives	7	416,7	62,5

ALIMENTS	DÉCHETS pour 100 parties de l'aliment brut tel qu'on l'achète.	POIDS DE L'ALIMENT BRUT (tel qu'on l'achète) en grammes, procurant :	
		100 calories.	1 gramme de protides.
Oseille	0	345	38,5
Patience	0	400	47,6
Orties	10	154,6	18,2
Concombres	30	1000	200
Melons	45	666	333
Potirons	60	909	250
Fraises	5	270,3	111
Aubergines	13	400	91,1
Ananas au sirop	0	172,4	333
Ananas frais	15	258,7	500
Cerises	5	134,4	111
Framboises	0	151,1	58,9
Groseilles	5	172	66,6
Groseilles à maquereaux	0	225,2	125
Cassis	5	160,5	83,3
Abricots frais	6	188,7	111
Pêches	18	222,2	250
Prunes	5	181	166,6
Nèfles	0	182	250
Raisin frais (moyenne)	25	166,6	91,1
Raisin sec	16	33,1	43,5
Poires fraîches	10	177,3	200
Myrtilles	0	212,8	250
Grenades	44	238,1	333
Olives vertes	10	107,5	111
Olives noires	10	66,2	83,3
Noisettes	52	29,7	13,3
Etc., etc.			

Une sage politique des aliments de remplacement devrait arbitrer ce conflit, réserver à la population et surtout aux adolescents, aux nourrices et aux femmes enceintes, le minimum vital (au sens physiologique) et faire en sorte que ce minimum soit accessible à tous, même aux familles nécessiteuses. L'examen de la situation présente, auquel nous venons de procéder, le tableau annexe qui dresse le bilan de cette situation quant aux prix réels des denrées alimentaires, montrent qu'il reste fort à faire pour résoudre équitablement le problème économique et social des aliments de remplacement.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Un nouveau traitement de l'endocardite subaiguë à streptocoques : sulfamidopyridine et héparine associées.

S'il est un fait aujourd'hui bien établi, c'est celui de la résistance de l'endocardite d'Osler à toutes les thérapeutiques ; malgré des essais multiples, aucun cas probant de guérison n'a encore été constaté et les quelques succès observés n'ont jamais été que temporaires. Cette constatation est confirmée par la statistique que rapportent S. P. Kelson et P. D. White (*The Journ. of the Americ. med. assoc.*, 9 nov. 1939) ; sur 250 cas avec hémoculture positive traités par les méthodes les plus variées, ils n'ont relevé aucun cas de guérison.

L'action remarquable sur le streptocoque des dérivés sulfamidés a, cependant, donné de grands espoirs ; ceux-ci ont le plus souvent été déçus. Dans 24 cas, les auteurs ont employé la sulfanilamide ; dans 5 cas le prontosil avec seulement quelques améliorations temporaires. La sulfamidopyridine employée dans 4 cas, quoique non curative, semble avoir été plus efficace ; ce fait semble confirmé par les résultats obtenus dans 66 cas qui ont été communiqués aux auteurs ; dans la plupart de ces observations, le traitement abaisse la température et stérilise le courant sanguin, mais ces effets ne durent pas plus de quelques jours, rarement plus d'un mois ; un seul cas de guérison dans lequel l'hémoculture était positive à la fois pour le gonocoque et pour un streptocoque anaérobie non hémolytique.

Les auteurs expliquent cet échec constant de la chimiothérapie par le fait que les streptocoques sont englobés au niveau de la végétation par une masse de fibrine et de plaquettes qui empêchent l'action des polynucléaires. Aussi, ont-ils essayé de lutter contre cette action de la fibrine en associant à la chimiothérapie un anticoagulant cristallisé, l'héparine. Ils administrent par voie veineuse, en perfusion continue,

une solution de 10 centimètres cubes d'héparine dans 500 centimètres cubes de sérum physiologique pendant quatorze jours sans interruption, de façon à maintenir le temps de coagulation à une heure environ. En même temps, la sulfamidopyridine, qui est commencée huit jours avant l'héparine, est administrée par la bouche à la dose de 4 à 6 grammes par jour et continuée une semaine après. Si le taux des globules baisse au-dessous de 3 500 000, des transfusions sont pratiquées. De l'acide ascorbique est administré par la bouche à la dose de 200 milligrammes, quatre fois par jour le premier jour, et continué à la dose quotidienne de 100 milligrammes.

Ce traitement a été pratiqué chez 7 malades. Chez deux d'entre eux, atteints d'endocardite aiguë et d'endocardite subaiguë, le traitement a dû être suspendu au bout d'une heure et demie à cause des réactions toxiques observées. Chez deux autres, la maladie avait atteint un stade avancé et le traitement ne put être continué que deux à trois jours. Chez les trois autres malades, le traitement a pu être continué un temps suffisant, soit huit jours. Chez tous les trois, l'amélioration a été frappante ; ils sont tous les trois apparemment guéris depuis dix-neuf semaines, dix-huit semaines et trois semaines respectivement ; la durée de ces rémissions contraste avec celle des 246 cas témoins, dans lesquels les intervalles apyrétiques ont rarement dépassé cinq semaines et dans lesquels quelques symptômes persistaient habituellement.

Dans un huitième cas, rapporté par M. FRIEDMAN, W. W. HAMBURGER et L. N. KATZ (*Ibid.*), la mort est survenue du fait d'une hémorragie cérébrale. Ce cas illustre les dangers de la méthode dont conviennent parfaitement les auteurs ; l'abaissement du temps de coagulation risque, en effet, de transformer un ramollissement simple d'origine embolique en un ramollissement hémorragique. Mais, si réel que soit ce risque, il leur semble qu'il puisse être couru dans une affection dont le pronostic est, par ailleurs, toujours mortel ; ils soulignent, d'autre part, qu'un traitement précoce semble devoir être moins dangereux et plus efficace. Il s'agit, en tout cas, d'une méthode intéressante parce que, s'appuyant sur des données nouvelles, elle a donné aux auteurs, dans ces premiers essais, plus de succès qu'aucune autre ; de nouveaux essais et une observation prolongée des malades montreront si elle doit être retenue ; mais un tel traitement ne peut être essayé que dans des cas soigneusement triés, sous une surveillance médicale extrêmement minutieuse, et ne saurait encore, sans risques sérieux, entrer dans la pratique médicale courante.

JEAN LEREBOULLET.

Un nouveau traitement chirurgical de l'angine de poitrine.

La plupart des méthodes chirurgicales préconisées dans le traitement de l'angine de poitrine sont basées sur la conception que les impulsions sympathiques provoqueraient la vaso-dilatation coronarienne et consistent en l'interruption des voies afférentes. Reprenant la vieille conception de Mackensie, R. B. RANEY (*The Journal of the Americ. med. assoc.*, 28 oct. 1939) considère, au contraire, le sympathique, au moins en cas de sclérose coronarienne, comme essentiellement vaso-constricteur, aussi bien au niveau des coronaires qu'au niveau des vaisseaux périphériques, et préconise l'interruption des voies efférentes. Théoriquement, la section bilatérale des troncs sympathiques serait nécessaire ; pratiquement, la section unilatérale gauche est suffisante. L'anesthésie est fort importante ; après administration d'un anesthésique de base pour éviter une émotion fort dangereuse, le champ opératoire est infiltré à la procaïne. Après incision para-vertébrale gauche du bord inférieur de la IIe côte au bord supérieur de la VIe et résection d'une partie des IIIe, IVe et V^e côtes, la chaîne sympathique est dégagée du IIe au Ve ganglion dorsal et les *rami communicantes* correspondants sont détachés des nerfs intercostaux ; puis la chaîne sympathique est sectionnée entre le Ve et le VIe ganglion dorsal.

Onze malades ont été ainsi opérés avec une mortalité nulle et ont tous été délivrés d'attaques répétées d'angine de poitrine. Un des malades est ainsi guéri depuis plus de vingt mois. L'action heureuse de la thérapeutique s'est manifestée non seulement par la disparition des crises, mais encore par la disparition de l'insuffisance cardiaque. Un fait particulièrement intéressant dans un des cas est la disparition, le lendemain de l'intervention, de signes électro-cardiographiques (notamment d'une inversion de T), extrêmement nets quatre jours plus tôt.

L'auteur explique l'action de l'intervention par le fait qu'au cours de l'angine de poitrine l'action du sympathique sur les vaisseaux coronaires serait modifiée du fait de modifications pathologiques au niveau de la jonction myo-neurale ; l'influx sympathique produirait une vaso-constriction coronarienne au lieu d'une vaso-dilatation. Il est à noter que, dans cette intervention essentiellement préganglionnaire, les voies afférentes sont respectées et que le syndrome de Claude Bernard-Horner ne se produit pas. Quel que soit, d'ailleurs, le mode d'action de cette intervention, elle semble du plus haut intérêt, tant du fait de l'absence de mortalité que de la constance des résultats que publie son auteur, surtout si l'on rapproche sa statistique des statistiques récemment publiées après d'autres interventions ; mais le nombre des cas opérés est encore trop faible, et il serait nécessaire, pour qu'on puisse retenir cette méthode, que d'autres opérateurs confirment son innocuité et son efficacité.

JEAN LEREBOULLET.

Le Gérant : Dr ANDRÉ ROUX-DESSARPS. 5193-39. — Imprimé en France, à l'Imprimerie CRÉTÉ, CORBEIL.

REVUE ANNUELLE

LA PATHOLOGIE DIGESTIVE EN 1941

PAR

Alain MOUCHET

Dans le cadre chirurgical de la pathologie digestive, des travaux récents ont été consacrés à l'*étude pathogénique et thérapeutique du mégacôlon et du dolichocôlon* Par leur importance et l'intérêt qu'ils présentent, ces travaux semblent mériter une place dans cette revue. Il est une autre question qui a été également très débattue : c'est celle des *anastomoses bilio-digestives*, que nous analyserons aussi.

Les théories neurogènes du mégacôlon et leurs applications chirurgicales.

De nombreux travaux ont été consacrés à l'étude de la pathogénie du mégacôlon, et les opérations à visée fonctionnelle tendent à prendre, dans le traitement de cette affection, une place très importante.

La pathogénie du mégacôlon a toujours été en discussion. Il était classique d'opposer deux types de mégacôlon : d'une part, la *vraie maladie de Hirschsprung, mégacôlon idiopathique* dans lequel l'ectasie et l'hypertrophie du côlon sont primitives, congénitales et ne paraissent pas dues à un obstacle au cours des matières ; d'autre part, les *syndromes de Hirschsprung*, ou dilatations hypertrophiques du côlon dues à un obstacle au-dessous de la partie malade.

Hirschsprung envisageait, pour la maladie qui porte son nom, une origine congénitale : le mégacôlon serait une malformation liée soit à une anomalie formatrice, soit à un processus pathologique fœtal. Il est indiscutable que le mégacôlon a été constaté chez le fœtus, chez le nouveau-né, et l'apparition habituellement assez tardive des phénomènes cliniques ne constitue pas une objection valable contre l'origine congénitale. Mais la théorie congénitale ne permet guère d'expliquer l'hypertrophie musculaire des parois coliques, et surtout elle ne nous permet pas de comprendre les raisons mêmes de la malformation.

L'existence d'une forme acquise du mégacôlon, démontrée par Marfan dès 1895, ne semble pas moins indiscutable. La dilatation et l'hypertrophie du côlon seraient provoquées par des obstacles de nature fonctionnelle : longueur anormale du côlon ilio-pelvien déterminant des coudures, présence de valvules anormales, torsion du sigmoïde, spasme du sphincter anal ou du sphincter recto-sigmoïdien.

En fait, aucune de ces théories n'était pleinement satisfaisante, et, à l'heure actuelle, la *théorie neurogène* semble rallier la majorité des suffrages. Cette théorie est une nouvelle venue.

Comme il arrive souvent, c'est un fait d'empirisme qui en a été le point de départ. Royle et Wade avaient, en 1924, par hasard, à l'occasion d'interventions sur le sympathique abdominal chez des sujets atteints de maladie de Little, constaté que la constipation rebelle dont étaient atteints la plupart de ces malades disparaissait après interruption des connexions sympathiques lombaires. En 1927, chez un garçon de dix ans présentant un mégacôlon, ils pratiquèrent une ramisection lombaire. Quatre mois après l'opération, l'enfant avait des selles quotidiennes et spontanées.

Cette observation princeps a été suivie, spécialement dans les pays de langue anglaise, de nombreuses publications. La chirurgie neuromusculaire du mégacôlon était née, et d'emblée elle prenait un grand essor.

Les recherches des expérimentateurs, marchant de pair avec les constatations des chirurgiens, ne tardèrent pas à étayer de faits solides la conception de la pathogénie neuro-végétative du mégacôlon, qui a été clairement exposée dans les rapport de Röhmer et de Boppe au Xe Congrès des pédiatres de langue française (Paris, 6-7-8 octobre 1938).

La pathogénie neuro-végétative. Bases physiologiques.

On sait que le péristaltisme intestinal est sous la dépendance du *système sympathique thoraco-lombaire* et du *parasympathique* (nerf vague et nerf pelvien).

Schématiquement, le **parasympathique** commande la sécrétion intestinale et la motricité par contraction des fibres longitudinales, et diminution peut-être du tonus des fibres circulaires d'action sphinctérienne. L'onde péristaltique sur un segment intestinal provoque une contraction de la partie proximale avec diminution de calibre et une dilatation de la partie distale.

Le **sympathique** a, au contraire, un rôle inhibiteur, son excitation (Langley, Anderson) provoquant un arrêt du péristaltisme colique avec dilatation consécutive.

Mais il est une autre notion dont il faut tenir compte, c'est celle du rôle des **sphincters lisses** répartis en plusieurs points du gros intestin

(sphincter de Cannon, sphincter pelvi-rectal de Moutier, sphincter rectal, etc.).

Il semble que ces sphincters lisses soient sous la dépendance du sympathique, dont l'excitation produit leur hypertonie. Mais le parasympathique jouerait également un rôle dans le relâchement des fibres sphinctériennes : dans les états d'affaiblissement du tonus parasympathique, les sphincters lisses resteraient en tonus permanent *par perturbation du réflexe d'ouverture* (*achalasie de Hurst*).

A cette dualité d'innervation du côlon correspondent deux grandes théories neurogènes :

1° La *théorie de l'hypersympathicotonie* ;

2° La *théorie de l'hypoparasympathicotonie*.

La première comporte un corollaire thérapeutique : la **sympathectomie** (nous préciserons plus loin le type qu'il semble préférable d'adopter).

La seconde s'adresse, sous l'angle thérapeutique, aux sphincters lisses en état de contracture permanente : d'où la technique des **sphinctérotomies**.

En Amérique du Nord, en France, on s'est surtout adressé aux sympathectomies, tandis que l'École brésilienne s'est faite le champion des sphinctérotomies.

I. — LA THÉORIE SYMPATHIQUE

La lésion colique serait sous la dépendance d'un trouble neuro-végétatif dans le sens d'une hypersympathicotonie.

Bases expérimentales.

Noburu Ishikawa a pu reproduire le mégacôlon chez le chien et chez le lapin par section bilatérale des nerfs pelviens. Loutsch (*Annales d'anat. path.*, t. XI, 1934, p. 811) a vu, six mois après la résection des nerfs pelviens, se produire un énorme rectum avec hypertrophie de la vessie. Adamson et Aird (*British J. of Surg.*, t. XX, 1932, p. 220) ont reproduit sur l'animal le mégacôlon par la section des nerfs d'Eckard et ont ensuite ramené le côlon à son volume normal en sectionnant également les deux sympathiques lombaires. Fontaine et Bérard (*Presse médicale*, 17 janvier 1934) ont, d'ailleurs, répété cette expérience sans réussir à reproduire le mégacôlon.

Données cliniques et chirurgicales.

Rappelons tout d'abord l'action de la *rachi-anesthésie.* Morton et Scott (*American Journal of Surg.*, janvier 1935, p. 107) ont montré son intérêt dans le mégacôlon ; bloquant l'innervation sympathique, la rachi-anesthésie libère l'innervation vagale, qui fait contracter l'intestin. Elle a été proposée non seulement comme test pathogénique permettant de préciser l'opportunité d'une opération sympathique, mais aussi comme agent thérapeutique (Climesco, Sarbu et Roman, *Presse médicale*, 15 juillet 1939). Il est facile, après rachi-anesthésie, d'observer le malade sous écran radioscopique : on constate que le lavement baryté, qui dessinait une anse énorme, dilatée, inerte, donne une image profondément modifiée : le calibre de l'anse est réduit, de profondes incisures en marquent les contours, un péristaltisme parfois très violent tend à expulser le lavement.

L'infiltration anesthésique de la chaîne lombaire et du splanchnique gauches, couramment utilisée par Leriche (*Presse médicale*, 28 janvier 1941), a des effets analogues sur le péristaltisme du mégacôlon.

D'autres faits cliniques plaident en faveur de l'origine neurogène du mégacôlon, et notamment la dilatation et l'hypertrophie d'autres organes tubulaires associées au mégacôlon.

C'est ainsi qu'au Brésil l'association méga-œsophage-mégacôlon a été souvent signalée (10 cas publiés par Etzel et Correia Netto).

L'association la plus frappante est celle du mégacôlon et de la mégavessie, souvent avec méga-uretère et mégarectum. Gask et Ross mentionnent, sur 29 mégacôlons opérés, 4 s'accompagnant de troubles urinaires. Jeanbreau et Truc, Richer ont recours à une résection du plexus hypogastrique pour guérir deux femmes présentant une rétention d'urine avec mégacôlon. Hurst (de Manchester) rapporte le cas d'un garçon de neuf ans dont le mégarectum était associé à une mégavessie.

Leriche (*Presse médicale*, 28 janvier 1941) a observé deux mégacôlons avec mégavessie et méga-uretère.

Ces associations sont d'un extrême intérêt, car, comme le dit Leriche, « elles permettent d'éliminer de la pathogénie du mégacôlon les causes habituellement invoquées : la malformation congénitale de la paroi, l'obstacle sphinctérien. Et, par contre, elles font penser à une cause générale agissant sur un élément commun à tous ces organes. *Quand on y réfléchit, ce ne peut être que l'innervation extrinsèque relevant du sympathique inhibiteur aussi bien des fibres circulaires que des fibres longitudinales* ».

Les *résultats des interventions chirurgicales sur le sympathique abdominal* constituent de sérieux arguments à l'appui des données théoriques. Sans doute les statistiques qui ont été publiées ne sont-elles pas à l'abri de toute critique, et ceci pour plusieurs raisons : observations peu précises

et trop succinctes, opérés revus à une date trop proche de l'intervention, variabilité des techniques opératoires, expérience inégale des différents opérateurs. Malgré cela, en additionnant ces statistiques un peu disparates, on ne peut se défendre d'un préjugé favorable. L'étude consciencieuse de Paessler (1938), nous apporte, puisés dans la littérature mondiale, 117 cas de « mégacôlon idiopathique » traités par différents types de sympathectomies avec les résultats suivants : guérison ou amélioration notable : 85 p. 100 ; échecs : 12 p. 100 ; décès des suites opératoires : 3 cas.

D'autres statistiques, et notamment celle de Leriche, contribuent à mettre en évidence le rôle du sympathique dans la genèse du mégacôlon par les beaux résultats obtenus par sympathectomie.

Mais, si le mégacôlon est dû à l'influence prédominante du sympathique, la cause de cette hyperfonction sympathique reste obscure. Elle n'est pas générale dans le sens de l'ancienne sympathicotonie. La fonction des centres autonomes intramuraux semble aussi être intacte.

Le trouble de l'innervation est d'origine centrale et provient soit des centres supérieurs, soit du domaine des splanchniques.

Paessler fait remarquer que le sigmoïde et la vessie jouent, pendant la vie intra-utérine, le rôle de réservoirs, dont le contenu n'est expulsé qu'à la naissance. Ces organes se trouveraient donc, avant la naissance, dans un état d'inhibition motrice et d'hypotonicité dû à l'influence prédominante du sympathique qui, à cette époque de la vie, serait physiologique. Si cet état persiste dans la vie extra-utérine, il deviendrait pathologique et pourrait conduire à la formation d'un mégacôlon ou d'une mégavessie.

Un fait est indiscutable : c'est à la période néonatale et dans le premier âge qu'on observe le plus souvent ces états hypersympathicotoniques : en dehors du mégacôlon, on sait la fréquence, à ce stade de la vie, des états spasmodiques souvent accompagnés d'hypertrophie de la musculature lisse, tels que sténose hypertrophique du pylore, invagination, etc. Il faut souligner qu'à cet âge le système chromaffine et notamment les paraganglions ont un développement très important. Röhmer pense qu'il y a corrélation entre ces faits et avance l'hypothèse d'un dolichocôlon primitif (pré-existant au mégacôlon) qui, par voie réflexe, amènerait l'excitation du sympathique et la surproduction d'adrénaline.

Signalons, à ce propos, que Leriche pense que le mégacôlon dit « essentiel » n'est qu'une variété de dolichocôlon, la variété sigmoïdienne, à laquelle la stagnation habituelle des matières impose une modification tissulaire assez semblable à celle que l'on voit sur la paroi des estomacs en rétention habituelle.

II. - LA THÉORIE PARASYMPATHIQUE

L'hypothèse pathogénique est ici tout autre : le mégacôlon serait dû à l'*achalasie*, c'est-à-dire *au défaut d'ouverture des sphincters musculaires lisses*, et en particulier du sphincter pelvi-rectal, le plus souvent en cause ; l'École brésilienne, et notamment Etzel, a mis en évidence les lésions histologiques de l'appareil nerveux intramural dans le mégacôlon. Ces lésions du plexus d'Auerbach expliquent l'incoordination entre l'onde péristaltique et le relâchement des sphincters. Lorsque l'onde arrive au sphincter, elle le trouve fermé.

Les Brésiliens ont insisté sur la possibilité d'intégrer dans le même cadre pathogénique toutes les perturbations sphinctériennes qui peuvent s'observer aux différents étages du tube digestif : achalasie du cardia et sa résultante, le méga-œsophage ; achalasie du pylore et sténose hypertrophique ; achalasie du sphincter pelvi-rectal avec son corollaire, le mégacôlon ; achalasie du sphincter rectal, d'où mégarectum ; enfin, achalasie du sphincter vésical et maladie du col.

Les travaux de l'École de São-Paulo (Etzel, Correia Netto, Vampré, Vasconcellos, Monteiro) sont allés plus avant et ont cherché à préciser la cause de ces lésions des plexus d'Auerbach et de Meissner. Etzel, dans un article récent (*Rev. da Ass. Paulista de Med.*, vol. XV, nº 2, p. 103, août 1939) consacré à l'étude de 626 cas de méga-œsophage et de mégacôlon, a exposé avec ampleur l'étiologie vitaminique de ces dilatations d'organes tubulaires. Le méga-œsophage, le mégacôlon, très répandus dans certains États du Brésil, seraient liés à une avitaminose B_1 chronique, résultat d'une alimentation déficitaire. Des guérisons cliniques auraient été obtenues par la vitaminothérapie.

En 1929, Brodie, alimentant de jeunes rats avec une alimentation pauvre en vitamine B_1, avait obtenu une achalasie du pylore (sténose hypertrophique) et des phénomènes de polynévrite.

Mac Carrison a observé, chez le singe mis en avitaminose B_1 chronique, des dilatations segmentaires du tube digestif, en particulier du côlon.

S'appuyant sur ces données théoriques, Correia Netto a réalisé, chez l'homme, des *sphinctérotomies* des sphincters lisses du côlon, opérations analogues à la cardio-œsophagotomie extra-muqueuse dans le méga-œsophage, à la pylorotomie extra-muqueuse dans la sténose hypertro-

phique du pylore, à la résection du sphincter vésical dans la maladie du col.

Conclusions.

Il est, à l'heure actuelle, prématuré de se prononcer en faveur d'une des théories que nous venons d'exposer. Toutefois, la pathogénie neurogène du mégacôlon, forte de ses bases expérimentales et cliniques, rallie le maximum de suffrages : il est bien tentant de voir, dans un trouble de la fonction de l'appareil nerveux intestinal, la cause de la dilatation et de l'atonie observées dans le mégacôlon. Reste à savoir si le système sympathique est le responsable ou si, comme le pensent les Brésiliens, c'est à des lésions du parasympathique qu'il faut rattacher le mégacôlon, lésions créées par une hypovitaminose B_1. Ce problème sera peut-être définitivement élucidé d'ici peu. Mais d'ores et déjà se trouvent amplement justifiées les interventions chirurgicales à visée fonctionnelle telles que les sympathectomies.

Les applications chirurgicales de la théorie neurogène du mégacôlon.

Il y a quelques années, le choix des technique chirurgicales à appliquer au mégacôlon était des plus restreints. Les *méthodes* dites *palliatives* (entéro-anastomoses, opérations plastiques sur le côlon) n'avaient donné que de médiocres résultats et étaient pratiquement abandonnées. La *chirurgie d'exérèse* (*colectomies*) paraissait la seule ressource, et on n'en discutait que les modalités techniques : car l'opération, chez des sujets affaiblis, intoxiqués, comportait une forte mortalité, et les colectomies en plusieurs temps étaient à peu près unanimement adoptées.

La *chirurgie neuro-musculaire* a transformé profondément les conceptions chirurgicales.

Nous en exposerons les données d'après le rapport de Boppe (Xe Congrès des pédiatres de langue française, Paris, octobre 1938) et les articles de Leriche (*Presse médicale*, 22 décembre 1937 et 28 janvier 1941).

Deux grands types d'interventions ont été pratiqués : 1° les *sympathectomies* ; 2° les *sphinctérotomies*. Les sympathectomies dans le mégacôlon sont devenues des opérations courantes, tandis que les sphinctérotomies n'ont guère été utilisées qu'en Amérique latine.

1° **Les interventions sur le sympathique.** — Elles consistent à sectionner les filets sympathiques destinés au côlon. Mais, si l'innervation du côlon est connue dans ses grandes lignes, certains détails en sont encore discutés, notamment le territoire du parasympathique pelvien. Aussi ne faut-il pas s'étonner de la grande variabilité des sympathectomies pratiquées.

Un bref rappel anatomique nous paraît de mise. L'innervation sympathique de la plus grande partie du tractus intestinal est sous la dépendance des nerfs splanchniques thoraciques (issus de la chaîne sympathique thoracique) et des splanchniques lombaires (issus de la chaîne lombaire).

On peut donc interrompre complètement les filets sympathiques destinés à l'intestin, soit en *sectionnant les splanchniques thoraciques et lombaires*, soit *en sectionnant les splanchniques thoraciques* et *en effectuant des deux côtés une gangliectomie ou une ramisection lombaire*.

Les splanchniques thoraciques aboutissent au plexus solaire, qu'ils traversent pour entrer ensuite dans la constitution du plexus mésentérique supérieur, du plexus intermésentérique et du plexus mésentérique inférieur. Ce dernier se continue dans le plexus hypogastrique supérieur (nerf présacré). Les filets venus du plexus mésentérique supérieur innervent le grêle et le côlon droit. Ceux venus du plexus mésentérique inférieur, suivant l'artère du même nom, innervent le côlon gauche et le haut rectum.

Au plexus hypogastrique supérieur (nerf présacré) aboutissent aussi les rameaux sympathiques des trois premiers ganglions lombaires (« splanchniques lombaires »). On ne sait encore de façon certaine si les filets de ces « splanchniques lombaires » remontent au plexus mésentérique inférieur et contribuent à l'innervation du côlon gauche. Pour certains auteurs, ces nerfs se borneraient à participer à l'innervation sympathique du rectum.

L'innervation parasympathique est plus simple Le pneumogastrique droit, qui se fond dans le plexus solaire, assure l'innervation vagale de tout le tractus digestif, tandis que le parasympathique pelvien (« nerfs pelviens », « nerfs érecteurs »), qui forme la racine inférieure du plexus hypogastrique, fournit l'innervation du rectum et des autres organes du petit bassin. Pour certains auteurs, toutefois, le nerf pelvien assurerait également l'innervation motrice du côlon descendant et du sigmoïde.

Les procédés opératoires.

On peut pratiquer des neurotomies hautes au niveau des fibres afférentes préganglionnaires ou des neurotomies périphériques efférentes postganglionnaires.

a. *Les neurotomies hautes.*

Elles sont de plusieurs types :

1° La *ramisection lombaire bilatérale* (*opération de Wade et Royle*), qui consiste à sectionner les rami-communicants blancs unissant les deux premiers nerfs lombaires et les deux premiers ganglions de la chaîne lombaire, puis à sectionner la chaîne sympathique lombaire au-dessous du quatrième ganglion et des efférents internes ;

2° La *résection bilatérale de la chaîne lombaire*, qu'Adson recommandait dès 1928. On peut la pratiquer par voie sous-péritonéale ou par voie transpéritonéale ;

3° La *section du splanchnique* préconisée par Leriche, qui l'a essayée dans le traitement du mégacôlon en 1936 et qui en a publié 7 cas (*Presse médicale*, 28 janvier 1941). L'abord du splanchnique se fera par voie lombaire sous-diaphragmatique ou par voie sous-costale transversale (Leriche, *Presse médicale*, 12 mars 1940). En France, la splanchnicectomie, opération simple et bénigne, a été la plus employée dans le traitement neuro-chirurgical du mégadolichocôlon.

b. *Les neurotomies périphériques.*

Plusieurs variantes ont été utilisées :

1° La *résection combinée du nerf présacré et du plexus mésentérique inférieur*, dite opération de Rankin et Learmonth, a été également employée par Archibald Young et J. White. Elle présente des inconvénients : l'ablation du plexus mésentérique inférieur est minutieuse et difficile ; par ailleurs, la résection du présacré risque de léser le parasympathique moteur, et surtout elle modifie le mécanisme des mictions et peut gêner l'éjaculation ;

2° La *résection isolée du plexus mésentérique inférieur*, dite à tort opération de Learmonth, puisque Leriche l'avait pratiquée et décrite plusieurs années avant lui (1929).

c. *Les neurotomies combinées.* — Certains ont combiné des neurotomies hautes aux neurotomies périphériques.

Adson associe, à la gangliectomie lombaire bilatérale, la résection du présacré, tandis que Paessler recommande, sous le nom de *sympathectomie radicale*, la sympathectomie lombaire bilatérale associée à la résection du présacré et du plexus mésentérique inférieur.

Les résultats des opérations sur le sympathique.

Tout d'abord, il importe de souligner la bénignité des opérations sympathiques. « Toutes sont également bénignes pour qui en a l'expérience », nous dit Leriche. Toutefois Paessler, rassemblant 117 cas de mégacôlon opérés par diverses sympathectomies, relève 3 morts post-opératoires. Boppe, sur 10 opérés personnels, a eu 2 morts à déplorer chez un nourrisson et chez un enfant de trois ans. A noter que ces enfants avaient été opérés par voie transpéritonéale, beaucoup plus shockante que la voie d'abord sous-péritonéale.

Les résultats des sympathectomies ont été très discutés. Il est évidemment difficile de les apprécier, car les cas publiés sont souvent isolés, et surtout on les publie avec un recul insuffisant.

Pierre Duval était revenu tout récemment (*Acad. de chir.*, 3 janvier 1940) sur l'incertitude des résultats. Les raisons de cette incertitude étaient, à son avis : 1° la confusion des mégacôlons et des dolichocôlons ; 2° l'analyse insuffisante des cas auxquels doit être réservée la chirurgie sympathique ; 3° la publication trop rapide souvent des résultats obtenus. Analysant ensuite la thèse très récente de Vassilaros intitulée « Le traitement neuro-chirurgical du mégacôlon idiopathique » (*Thèse de Strasbourg*, 1939), Pierre Duval insistait sur le fait qu'à la lecture des observations citées dans cette thèse on constate qu'elles concernent 11 dolichocôlons contre 2 mégacôlons vrais. De plus, si les deux mégacôlons ont été améliorés par les sympathectomies, il est impossible d'affirmer leur guérison par suite d'un délai d'observation trop court.

A ce propos, Pierre Duval avait apporté une très intéressante observation d'un mégacôlon opéré par Merle d'Aubigné (technique de Rankin et Learmonth) avec résultat immédiat parfait mais temporaire, puisque, neuf mois plus tard, la résection colique devint nécessaire en raison de graves accidents occlusifs.

Boppe, sur 6 sympathectomies, note : une guérison maintenue deux ans ; une amélioration suivie six mois ; une amélioration immédiate extraordinaire, puis mort au vingtième jour ; deux échecs ; une guérison, mais de date très récente (opéré suivi depuis trois mois).

Aux critiques de Pierre Duval, Leriche a répondu (*Presse médicale*, 28 janvier 1941) : entre le mégacôlon pur et le dolichocôlon pur s'inscrivent des états intermédiaires, si bien que le plus souvent il y a à la fin méga- et dolichocôlon ; autrement dit, il y a association de l'excès de longueur et de l'excès de calibre. Par ailleurs, la colectomie est loin d'être une méthode idéale de traitement du mégacôlon. Non seulement elle comporte une gravité certaine, mais encore ses résultats sont des plus irréguliers. Sur 4 mégacôlons de l'enfance traités par résection, Leriche n'a eu qu'un résultat vraiment satisfaisant. Relevant la statistique de la Clinique chirurgicale de Buenos-Aires, Introzzi note : 21 colectomies, 3 morts, 11 résultats éloignés connus avec 2 succès complets, 4 résultats médiocres, 5 échecs

complets (*Boletin del Inst. de Clinica Quirurg. Universidad de Buenos-Aires*, an XIV, nº 114, janvier-février 1938, p. 223-244).

Ce qu'il faut, c'est opérer précocement : il est bien évident que, « quand la maladie en est arrivée au stade des lésions anatomiques graves extra-pariétales, les opérations sympathiques ne peuvent pas permettre une reprise fonctionnelle satisfaisante et définitive ». Toutefois, à ce stade même, on ne peut méconnaître leur intérêt : elles sont en effet susceptibles d'améliorer l'état général et l'état fonctionnel du sujet au point de permettre une colectomie secondaire « à froid » si celle-ci se trouve indiquée. Sur ce point, Pierre Duval et Leriche sont d'accord.

Les indications des opérations sympathiques.

Il est bien certain qu'il y a des mégacôlons qui sont hors de toute possibilité thérapeutique d'ordre sympathique, soit en raison du volume énorme de l'intestin, soit du fait de l'état général du sujet. Mais *dans les cas moyens*, avant de se décider pour une opération sympathique, il est bon d'avoir recours à des *tests* qui préciseront si l'opération a des chances d'être efficace.

Ces tests sont : l'*anesthésie du sympathique lombaire*, la *rachi-anesthésie*, le *test à l'acétylcholine bromid.*

Les résultats de ces tests se lisent sous l'écran radiologique après lavement baryté. Lorsque le test est positif, on voit, sur l'anse sigmoïde qui était inerte, des contractions violentes, une diminution de calibre, et la baryte a tendance à être expulsée.

Leriche reste fidèle à l'infiltration anesthésique du sympathique lombaire gauche à hauteur de L_1 (ce qui atteint d'habitude le splanchnique).

Merle Scott et Morton ont recommandé la rachi-anesthésie, dont on sait l'action de blocage sur l'innervation sympathique. Paessler, Kirschner, Duval l'ont également préconisée.

Geza de Takats a proposé l'emploi de l'« acétylcholine bromid », drogue qui stimule le parasympathique et inhibe le système sympathique.

Certains auteurs se montrent partisans de réserver les opérations sur le sympathique aux seuls cas qui ont répondu de façon affirmative aux tests. Leriche estime « que le test n'est qu'une indication qui doit prendre rang parmi beaucoup d'autres ». Le test n'aurait donc pas une valeur absolue. Leriche nous dit avoir opéré des malades à test négatif qui ont eu de bons résultats éloignés, et des malades à test positif qui en ont eu de médiocres.

Il est difficile de préciser les indications des sympathectomies. Toutefois, on peut leur reconnaître les indications suivantes :

1º Le *mégacôlon avec mégarectum* ;

2º Le *mégacôlon du jeune enfant*, en raison de la gravité de la colectomie à cet âge ;

3º Le *mégacôlon avec distension abdominale et intoxication profonde de l'organisme.* Dans ce cas, la sympathectomie, « opération palliative de grande puissance » (Duval), permettra ultérieurement, si la radiographie montre la persistance des altérations coliques, de pratiquer à froid la résection.

Rappelons, d'ailleurs, qu'on a pratiqué, dans des mégacôlons avec distension, des rachi-anesthésies dont l'effet thérapeutique a pu parfois faire prononcer le mot de guérison (Telford et Simmons, *British. Med. Journal*, nº 4120, 23 décembre 1939, p. 1224-1226) ;

4º Le *mégacôlon total* ;

5º Le *mégacôlon « moyen » avec test positif.*

Le choix de l'opération.

Toutes les opérations qui ont été recommandées peuvent être efficaces, mais, si nous en croyons Leriche, le choix n'est qu'entre la *splanchnicotomie unilatérale* et la *sympathectomie lombaire bilatérale.* Les ramisections, l'ablation du plexus mésentérique inférieur, avec ou sans section du présacré, doivent être abandonnées.

La section du splanchnique est peut-être l'intervention de choix, mais, sur 7 splanchnicotomies pratiquées chez des enfants, Leriche a observé une fois, après l'intervention, une hypotension artérielle avec asthénie intense, témoin d'un déficit surrénalien. On devra donc se méfier chez les enfants à tension artérielle basse et, plutôt qu'une section du splanchnique, pratiquer une ablation des ganglions lombaires. Cette gangliectomie doit être bilatérale, comme l'a conseillé Adson. A noter que Leriche ne croit pas nécessaire d'y joindre la résection du présacré. Il y a intérêt à enlever la chaîne du deuxième au quatrième ganglion inclus.

La sympathectomie lombaire peut être pratiquée soit par voie sous-péritonéale, soit par voie transpéritonéale, ce qui permet alors de juger *de visu* de l'état du côlon (brides, adhérences, coudures). Il est inutile de rappeler la remarquable bénignité des sections sympathiques pratiquées par voie sous-péritonéale. C'est donc la voie de choix, surtout lorsque l'état général du sujet n'est pas sans inspirer quelques craintes.

2º **Les opérations sur le parasympathique.** — Nous avons dit que les opérations sur le parasympathique, prônées par l'École brésilienne

(Alipio, Correia Netto et Etzel), consistent à pratiquer des myotomies des sphincters lisses du côlon ou du rectum.

Ces sphincters ou nœuds musculaires sont répartis sur le cadre côlo-rectal: l'accord est loin d'être fait, d'ailleurs, sur leur topographie.

On distingue tout d'abord le sphincter interne de l'anus, puis le nœud inférieur pelvi-rectal situé à la jonction sigmoïdo-rectale, le nœud moyen (sphincter de Moutier), le nœud supérieur, à l'union du sigmoïde et du descendant. Sur la partie gauche du transverse, c'est le sphincter de Payr; sur la partie droite, celui de Cannon.

Par l'étude clinique et surtout radiologique, on précisera la localisation du mégacôlon et le sphincter sur lequel devra porter la myotomie.

S'il y a mégacôlon et mégarectum associés, il faudra sectionner le sphincter interne de l'anus. Si le calibre du rectum est normal et que la dilatation et l'hypertrophie ne frappent que le sigmoïde, c'est le sphincter pelvi-rectal qu'il faut inciser.

En somme, le chirurgien réalise, au niveau des nœuds musculaires, de véritables colotomies extramuqueuses analogues à la pylorotomie de Fredet, à la cardio-œsophagotomie de Heller.

Boppe a pratiqué une sphinctérectomie du sphincter interne chez un enfant porteur d'un mégarectum et d'un mégacôlon, avec un résultat excellent au bout de six mois.

Correia Netto a publié 5 cas de sphinctérectomies avec 5 guérisons, et Etzel, dans 3 cas, a enregistré d'excellents résultats, non seulement fonctionnels, mais encore anatomiques.

Il est impossible, actuellement, de porter un jugement sur cette méthode : elle est à coup sûr très bénigne et mérite, par cela même, d'être mise à l'essai. Les quelques petites statistiques qui ont été publiées sont trop restreintes et ne permettent pas d'apprécier avec exactitude la valeur des myotomies coliques ou rectales.

Mais il existe dans la littérature un grand nombre d'interventions du même type portant sur la région cardio-œsophagienne : l'opération de Heller, tout au moins en France, est celle qui recueille, dans le traitement du méga-œsophage, la majorité des suffrages, comme en font foi de récentes communications à l'Académie de chirurgie de Soupault, Desplas, Senèque, etc. (*Acad. de chir.*, séances du 4 et du 11 décembre 1940, séance du 15 janvier 1941) et les articles de Soupault (*Documentaire médical*, mars 1938), de Milhiet (*Presse médicale*, 19 décembre 1939).

Si l'on en juge d'après les résultats de la cardiotomie extra-muqueuse, il ne paraît pas absurde, *a priori*, de prendre en considération les sphinctérotomies des nœuds musculaires coliques ou rectaux. Les considérations pathogéniques et les constatations anatomiques faites dans le méga-œsophage et dans le mégacôlon permettent d'établir un rapprochement entre ces deux affections : le rapprochement peut être poursuivi, peut-être, sur le plan thérapeutique.

Ces quelques considérations sur la pathogénie neuro-musculaire du mégacôlon et sur les déductions chirurgicales qui en découlent suffisent à montrer l'importance de ces acquisitions thérapeutiques que constituent les sympathectomies dans le traitement du mégacôlon. Comme pour toute arme nouvelle, une période d'essai, de mise au point est indispensable : mais, aujourd'hui, la chirurgie neuro-musculaire du mégacôlon est réglée dans ses grandes lignes. Efficace, bénigne, réservant l'avenir, la sympathectomie s'oppose aux opérations d'exérèse, toujours graves et assez aléatoires. Il est hors de doute que son champ d'action gagnera à s'étendre, mis à part, évidemment, les cas où les altérations anatomiques sont tellement monstrueuses que la colectomie reste la seule possibilité à envisager.

Les anastomoses bilio-digestives dans la maladie biliaire et dans les pancréatites chroniques.

Les anastomoses bilio-digestives ont fait l'objet récemment de travaux importants qui ont précisé leurs indications, leurs techniques et leurs résultats fonctionnels et thérapeutiques. On trouvera les idées actuelles sur la valeur de ces anastomoses exposées dans le rapport de Soupault et Mallet-Guy au XLVIII[e] Congrès de l'Association française de chirurgie (1939) et dans les discussions de l'Académie de chirurgie de Paris (1938).

Il est impossible d'envisager l'ensemble de la question des anastomoses bilio-digestives : mais nous pouvons nous limiter au point précis de leurs indications et de leurs résultats dans la maladie biliaire et dans les pancréatites chroniques.

Rappelons auparavant que les A. B. D. offrent des *indications absolues* : obstacle sur la voie biliaire principale par cancer du pancréas, de la voie biliaire principale, de l'ampoule de Vater, par dilatation congénitale du cholédoque, par lésion traumatique (fistule ou rétrécissement) ; des *indications d'essai*, telles qu'hépatite ictérigène, vésicules de stase, vésicules intolérantes, ulcère gastrique. Lorsqu'il s'agit d'une indication absolue, mise à part la dilatation congénitale du cholédoque, où les résultats sont de façon presque constante excellents, on n'enregis-

trera le plus souvent que des résultats médiocres, car dans ces cas l'A. B. D. est une opération de nécessité et non pas de choix. Les indications d'essai sont encore trop discutées pour que nous les retenions.

Par contre, l'étude des indications de l'A. B. D. dans la *maladie biliaire* (lithiase, angiocholite, dysfonctionnement) et dans les *pancréatites chroniques* retiendra toute notre attention.

A. — **Dans la maladie biliaire**, les calculs, l'infection microbienne, les lésions pariétales ou sphinctériennes, les inflammations de voisinage les dyskinésies de l'appareil excréteur, la participation du foie lui-même intriquent leurs effets pour produire la stase. C'est cette stase, absolue ou relative, qui domine tout le problème du traitement de la maladie biliaire. Contre la stase, nous avons le drainage chirurgical. Mais, et c'est là le point que nous développerons, *devons-nous rester fidèles au drainage externe*, à l' « hépaticus drainage » de Kehr (1897), *ou faut-il lui préférer le drainage interne de l'A. B. D. ?*

C'est en 1913 que Sasse (de Francfort) propose, après extraction des calculs, de substituer au drainage externe une cholédoco-duodénostomie. Il fut, d'ailleurs, violemment attaqué par Kehr, aux idées duquel nous sommes, en France, restés strictement fidèles.

En Allemagne, par contre, la cholédoco-duodénostomie dans la lithiase de la voie biliaire principale a conservé des défenseurs de marque, au nombre desquels nous trouvons Finsterer (1), Flœrcken, Jurasz, Dziembowski, etc.

L'opération consiste à utiliser immédiatement la brèche cholédocienne qui a servi à extraire les calculs pour la suturer à une incision de mêmes dimensions faite à proximité, le long du bord supérieur du duodénum.

Mais, au juste, que reproche-t-on au drainage externe ? Sans doute l' « hépaticus drainage » comporte une mortalité opératoire importante (elle oscille entre 7 et 32 p. 100) et les récidives éloignées ne sont pas exceptionnelles : certaines statistiques signalent 10 p. 100 de récidives, tandis que d'autres aboutissent au chiffre de 70 p. 100.

Mais les partisans de la cholédoco-duodénostomie font surtout au drainage externe les griefs suivants :

1° Il provoque une *déperdition biliaire* qui est grave, étant donné l'état sérieux où se trouvent en règle les opérés ;

2° Il expose à des complications précoces : *péritonite* due à la septicité du contenu biliaire et à l'insuffisance du cloisonnement obtenu par les mèches de drainage ; *hémorragie* dont on sait la gravité chez les hépatiques et qui semble favorisée par la cholerragie ;

3° Le drainage externe risque d'être *insuffisant* : ne sont pas exceptionnels les cas où le drain déplacé, coudé, ne fonctionne plus : de même des calculs méconnus et déplacés secondairement peuvent venir l'obturer ;

4° L' « hépaticus drainage » expose aux *fistules définitives*, aux *rétrécissements secondaires* (dus à une ulcération du canal par le drain laissé trop longtemps en place ou par un calcul extirpé), aux *récidives par calculs oubliés* ou *méconnus*, malgré une exploration méthodique.

Dans toutes ces éventualités (rétention, récidive, fistule), une réintervention devient nécessaire, et le traitement s'échelonne alors sur des semaines ou des mois.

Ces arguments ont poussé les chirurgiens de langue allemande, ou tout au moins certains d'entre eux, à réaliser d'emblée, après la taille du cholédoque, un drainage interne des voies biliaires, par anastomose directe du cholédoque au duodénum (cholédoco-duodénostomie).

La *cholédoco-duodénostomie*, dont Finsterer s'est fait un ardent défenseur, reconnaîtrait de très larges indications. C'est ainsi qu'elle s'imposerait : *dans tous les cas de lithiase compliqués ou non, quel que soit l'âge du sujet, quels que soient le degré et l'ancienneté de l'ictère, même s'il y a angiocholite grave suppurée, même si l'on craint de petits calculs résiduels dans les voies biliaires hautes, même si un calcul enclavé de la papille n'a pu être enlevé, dès qu'on soupçonne une sténose cholédocienne grave de quelque nature que ce soit ; même si la papille paraît perméable, du moment qu'il y a dilatation cholédocienne.*

Les *contre-indications* seraient rares : *calcul unique* avec *voies biliaires étroites* et *papille d'apparence intacte* ; *friabilité des tuniques cholédociennes* ; *obésité du sujet.*

L'intervention est certainement plus longue et plus difficile que l'opération de Kehr, mais elle ne semble pas, malgré cela, plus grave : peut-être cela tient-il à la rigueur avec laquelle les malades sont préparés et aussi au fait que l'anesthésie locale avec anesthésie cœliaque est presque toujours utilisée chez ces sujets fatigués. Finsterer, sur 62 cholédoco-duodénostomies, relève une mortalité de 9,6 p. 100. Dans l'ensemble, la mortalité se tient aux alentours du chiffre de 10 p. 100 : sur 665 observations appartenant à des chirurgiens différents, Soupault trouve 67 morts.

Les résultats éloignés seraient, eux aussi, excellents : 80 p. 100 de succès complets et prolongés, et même Finsterer, revoyant ses opérés après un

(1) FINSTERER, Des anastomoses bilio-digestives (surtout la cholédoco-duodénostomie) (*Rapp. Acad. de chir.*, Paris 23 novembre 1938).

délai d'observation de trois à dix-sept ans, déclare que 92 p. 100 d'entre eux sont complètement guéris.

Au point de vue clinique, les partisans de l'A. B. D. insistent :

Sur la *reprise rapide de l'état général*, la diminution des hémorragies, grâce à la récupération immédiate de la bile ;

Sur la *rareté des récidives ou des fausses récidives* : les calculs oubliés ou les calculs reformés s'évacuant facilement par l'anastomose ;

Sur la *désinfection rapide de l'opéré* avec disparition du syndrome bilio-septique et sédation des phénomènes infectieux.

Sans doute, *au point de vue fonctionnel*, le reflux du contenu duodénal dans l'arbre biliaire (que les radiographies, après prise de baryte, mettent en évidence) est-il vraisemblablement constant. Mais ni la rapidité ni l'importance de l'injection de la voie biliaire ne doivent être considérées comme une anomalie fâcheuse, car elles impliquent une communication large permettant une évacuation rapide de la baryte hors des voies biliaires.

Ce sont les stases prolongées de baryte dans l'arbre biliaire qui présagent des troubles proches ou expliquent ceux qui existent déjà. L'angiocholite n'est à craindre que s'il y a stagnation.

Aussi la technique de confection de la cholédoco-duodénostomie est-elle de première importance : il faut éviter la coarctation secondaire de la bouche en ayant soin de la faire suffisamment large, bien ourlée, sans drain dans l'anastomose. De même, si le chirurgien a des raisons de croire que le segment terminal du cholédoque ne retrouvera pas sa perméabilité, il agira prudemment, en plaçant son anastomose aussi bas que possible (Sasse, Jurasz) sur le cholédoque, ce qui réduit au minimum le cul-de-sac cholédocien sous-jacent à la bouche et diminue les risques de stagnation dans ce cul-de-sac.

Concluons : l'*objection majeure qu'on puisse faire à la cholédoco-duodénostomie primitive* comme opération de drainage de la voie biliaire principale tient à son *caractère définitif et irrémédiable*. Elle rend impossible l'étude de chaque cas particulier (étude clinique post-opératoire, étude bactériologique de la bile, étude fonctionnelle cholangiographique). Il ne faut pas oublier que le simple drainage externe permet d'obtenir souvent un succès immédiat. Si même une réintervention s'impose, la tactique opératoire est modelable sur chaque cas particulier, au cours du second temps opératoire.

Récemment, Soupault et Mallet-Guy (1), dans un article consacré à l'étude de la technique de la cholédoco-duodénostomie, apportaient plusieurs observations suivies de bons résultats et, à la séance du 1er juin 1939 de la Société de chirurgie de Lyon, Mallet-Guy (2) faisait état de 8 observations personnelles où la cholédoco-duodénostomie avait été pratiquée pour terminer, sans drainage externe, une taille de la voie biliaire principale. Notons que, dans ces 8 cas de Mallet-Guy, le cholédoque était perméable : il s'agissait donc d'A. B. D. sur indication relative. L'auteur insiste sur la simplicité des suites opératoires et affirme que cette technique est « susceptible de diminuer, dans les cas graves de lithiase cholédocienne ou d'angiocholite, le taux de la mortalité opératoire ». Toutefois, certains opérés présentent quelques troubles qui semblent en rapport avec un important reflux baryté dans les voies biliaires. Mais ce reflux ne se voit que dans le décubitus, et jamais dans la station debout. De plus, le segment inférieur sous-anastomotique du cholédoque assure la vidange de l'arbre hépatique au cours du repas. Ceci explique que les résultats soient meilleurs dans les cholédoco-duodénostomies faites sur cholédoque perméable.

Il serait à souhaiter que de nouvelles observations françaises soient publiées avec un recul suffisant pour nous permettre de voir si, oui ou non, l'angiocholite est à redouter dans ces anastomoses de la voie biliaire principale pratiquées pour lithiase du cholédoque.

A côté de ces anastomoses primitives, pratiquées d'emblée après la taille cholédocienne, il convient de faire une place aux **anastomoses secondaires**. Il s'agit d'opérations en deux temps. Dans le premier temps, on fait un drainage externe. Puis le chirurgien s'aperçoit de la persistance d'un obstacle sur la voie principale, soit par la persistance de l'écoulement biliaire après l'ablation du drain, soit par une cholangiographie de contrôle.

L'examen radiologique des voies biliaires permettra de préciser la nature de l'obstacle, qui sera soit un calcul, soit un obstacle organique (pancréatite, cholédocite, vatérite). Certains chirurgiens conseillent, quelle que soit la nature de l'obstacle, la dérivation par cholédoco-duodénostomie. En France, par contre, on estime qu'il faut à tout prix, lorsque l'obstacle est un calcul, en pratiquer l'ablation. Mais chez des malades âgés, fatigués, Finsterer, Norrlin, Jurasz, entre autres,

(1) SOUPAULT et MALLET-GUY, Technique de la cholédoco-duodénostomie (*Journal de chirurgie*, t. LX, avril 1940, p. 313-326).

(2) MALLET-GUY, Huit cholédoco-duodénostomies d'indication relative (lithiase cholédocienne, angiocholite) (*Lyon chirurgical*, t. XXXVI, n° 6, 1939-1940 p. 715).

sont d'avis qu'il est déraisonnable de vouloir extirper un calcul enclavé et pratiquent systématiquement une cholédoco-duodénostomie. Toutefois, cette conduite ne semble pas prudente, car on connaît des cas de pancréatite hémorragique par reflux de bile devant un calcul de l'ampoule.

Pour les obstacles organiques, si le rétrécissement de la voie biliaire est cicatriciel par sclérose (et l'épreuve du temps permet la discrimination d'avec les sténoses inflammatoires), la cholédoco-duodénostomie est indiquée.

Mais, peut-être en raison des difficultés souvent rencontrées à l'intervention (adhérences sous-hépatiques, état œdémateux, friabilité des organes, brèche cholédocienne en position trop haute, etc.), les résultats ne valent pas ceux des anastomoses primitives. C'est ainsi que Bernhard trouve 55 p. 100 de bons résultats (contre 79 p. 100 dans les anastomoses primitives) et 25 p. 100 de mauvais (contre 5,2 p. 100).

Nous ne dirons qu'un mot des anastomoses pratiquées dans la maladie biliaire de la voie accessoire : effectuées « préventivement », elles ne constituent que quelques cas isolés, et il faut faire toute réserve sur leur emploi. Mais les anastomoses secondaires aux échecs de la cholécystectomie ont donné de bons résultats.

B. — **Les pancréatites chroniques** de la tête, pancréatites ictérigènes, nécessitent le drainage biliaire qui permet à la lésion pancréatique de guérir. Et là, encore, on peut choisir entre le drainage externe et la dérivation interne.

Le *drainage externe* se fait par cholécystostomie (opération bénigne, facile, réservant l'avenir et pouvant être transformée par la suite en cholécysto-anastomose). Au cas où la vésicule est absente ou hors d'usage, il est nécessaire de drainer par cholédocotomie.

La cholécystostomie est l'opération idéale dans la majorité des cas de pancréatite chronique (guérison 8 fois sur 10). On peut lui opposer quelques critiques, mais de second plan : si on a pris par erreur un cancer pour une pancréatite, la fistule biliaire s'éternisera ; de toute façon, cet anus biliaire entraîne un délai d'observation de plusieurs mois, c'est-à-dire une déperdition biliaire importante ; si l'écoulement ne tarit pas, on sera amené à réintervenir ; enfin, après fermeture spontanée ou opératoire de la fistule, les accidents initiaux peuvent réapparaître.

L'*A. B. D. d'emblée* offre des avantages évidents : *pas de temps opératoires multiples* ; *durée du traitement réduite à quelques jours* ; en cas de poussées successives de pancréatite et d'obstruction intermittente, l'anastomose joue un rôle de dérivation « à la demande » ; enfin, elle est l'opération de choix en cas de cancer méconnu de la tête du pancréas.

Mais l'A. B. D. a le gros inconvénient d'être définitive et de couper les ponts sans indication précise et prudente.

Reconnaissons toutefois que les résultats des anastomoses primitives sont bons dans l'ensemble : ainsi, pour les cholécysto-anastomoses, on note 60 p. 100 de guérisons et quelques rares accidents tardifs d'angiocholite légère. La pancréatite hémorragique (1), la perforation de la vésicule biliaire (2), une lithiase secondaire sont des complications graves et tout à fait exceptionnelles. Les cholédoco-anastomoses donnent, elles aussi, des résultats excellents.

Les anastomoses secondaires, dont Soupault a retrouvé une douzaine d'observations, constituent toutes des succès. Ainsi les anastomoses bilio-digestives constituent, dans la maladie biliaire et dans les pancréatites chroniques, une ressource précieuse : il y aurait intérêt peut-être à en étendre certaines indications ; dans la lithiase de la voie biliaire principale avec conservation de la perméabilité de la papille, la cholédoco-duodénostomie d'emblée sera peut-être un jour préférée au classique drainage de Kehr.

RÉFLEXIONS SUR LA MALADIE DITE "INFARCTUS DE L'INTESTIN"

PAR MM.

R. GRÉGOIRE et R. COUVELAIRE

Ces réflexions ne visent que la nosographie. Elles sont nées de la controverse des mots.

Pour désigner un trouble circulatoire — dont l'évolution est d'ailleurs spontanément variable — on choisit tour à tour les termes d'infarctus (tout court), d'infarctus rouge, (pléonasme) d'infarctus blanc (définition déplorable parce que contradictoire), de nécrose ischémique, d'iléite segmentaire à forme congestive, d'entérite avec menace de sphacèle, de purpura intestinal, d'apoplexie séreuse et hémorragique. D'où l'extrême confusion où se trouve vite plongé celui qui aborde l'étude

(1) DESPLAS, *Académie de chirurgie*, 6 avril 1938.

(2) D'ALLAINES et MALGRAS, *Académie de chirurgie*, 6 avril 1938.

de la question avec l'espoir de comprendre la signification de l'anse intestinale dont la teinte anormale a fixé l'attention, et de définir la lésion rencontrée.

Car c'est bien la teinte anormale, ici bleuâtre ou violette, ailleurs ecchymotique purpurique ou noire, ce coup de sang, eussent dit les vieux auteurs, qui sert de base au choix d'une définition.

Le seul aspect de l'intestin, soumis à l'appréciation de chacun, est évidemment sujet à de trop nombreuses erreurs d'interprétation pour permettre de ranger la lésion observée dans un cadre précis, alors que manquent les données objectives irréfutables (examen histopathologique, dissection et injection du système vasculaire).

Que l'on ouvre le dictionnaire Dechambre, ou que l'on consulte Laennec, l' « infarctus » est défini : l'envahissement par le sang d'un foyer d'ischémie.

L'étymologie stricte nous paraît le plus sûr guide. Si l'on se borne à donner au terme un sens purement étymologique, l'irruption de sang suffit à définir l'infarctus, que le territoire envahi soit ou non en état d'ischémie.

L'infarctus de l'intestin, c'est l'intestin farci d'hématies — dans ses tuniques et parfois dans sa lumière (intestin transformé en boudin). — C'est l'érythrodiapédèse qui caractérise la lésion, *sans préjuger des causes de l'extravasation sanguine.*

Aussi bien le terme d'infarctus blanc est-il absurde. Aussi bien le terme de nécrose ischémique ne peut-il définir les cas où manque l'infiltration hématique.

A cet égard, et sans prétendre rénover le débat, le terme d'apoplexie séreuse et hémorragique nous semble un meilleur symbole parce qu'il traduit sans erreur l'*effet le plus frappant et qu'il ne préjuge d'aucune origine :*

Apoplexie : syndrome brutal : constatation clinique habituelle ;

Séreuse et hémorragique : œdème et hématies : constatations opératoire et histologique.

***

Nous avons, dans des travaux préliminaires, puis dans un travail d'ensemble (1) publié en 1937, réclamé non pas le morcellement, mais l'*unité* du syndrome viscéral apoplectique et hémorragique, et nous avons conclu : « A l'heure actuelle, au mépris de certains caractères anatomo-cliniques communs, la pancréatite aiguë hémorragique, l'infarctus de l'intestin, l'apoplexie génitale, la thrombose du testicule sont décrits comme autant d'affections tout à fait différentes et sans rapport les unes avec les autres, parce que les signes évolutifs de ces affections empruntent à l'organe lésé un caractère distinctif trompeur. Elles doivent être retirées des chapitres de pathologie spéciale à chaque organe et réunies sous une même rubrique générale. »

En 1939 Jean Patel et Jean Gosset écrivaient : « Toute l'étude du syndrome d'infarctus ou d'apoplexie viscérale montre qu'il faut tendre actuellement vers une unification. » Nous faisons volontiers nôtre cette conclusion.

Ce qui consacre cette unité, c'est le trouble circulatoire par *altération du capillaire.*

Cette altération est la réponse commune à l'agression vasculaire, qu'elle soit artérielle ou veineuse ou artériolaire, qu'elle soit avec ou sans obstacle décelable.

Ce qui détermine un morcellement apparent, c'est la différence évolutive qui dépend en fait de la cause provocatrice du trouble vasculaire.

On sait aujourd'hui que la thrombose artérielle ou veineuse n'en est pas la source obligée. L'absence d'obstacle vasculaire contrôlée avec certitude (dissection de pièces opératoires, injections de système vasculaire, artériographie) n'est plus à démontrer. Ce sont ces « infarctus inexpliqués » qui ont particulièrement retenu notre attention et dont nous avons montré la possibilité de reproduction expérimentale par choc d'intolérance.

L'altération du capillaire, *altération fondamentale*, est d'ordre *fonctionnel* (perturbation du jeu de sa membrane d'échange) avant de devenir organique, *indélébile.*

Tout d'abord le capillaire laisse transsuder le plasma (d'où œdème et afflux leucocytaire). L'aspect inflammatoire est susceptible d'évoquer une iléite régionale : c'est l'apoplexie séreuse.

Puis la paroi du capillaire laisse filtrer les hématies, d'où modification de teinte de l'anse intestinale.

(1) R. Grégoire et R. Couvelaire, *Apoplexies viscérales séreuses et hémorragiques (infarctus viscéraux).* Un volume, Masson, éd., 1937.

Puis le capillaire éclate, d'où inondation hématique : c'est l'apoplexie hémorragique.

On conçoit facilement qu'aux deux premiers stades la lésion puisse être réversible (explication des guérisons miraculeuses) ou se stabiliser.

A l'inverse, l'altération des capillaires peut atteindre une étendue insoupçonnable alors que l'agression tronculaire est haute et paraît limitée (petite embole du tronc de l'artère mésentérique). Si bien que la limite apparente du trouble circulatoire n'est pas toujours la limite réelle (explication des morts par extension de l'altération des capillaires malgré le traitement opératoire le plus audacieusement radical).

P. Moulonguet a clairement mis en vedette ce point de vue : « ... La précocité de l'intervention sera elle-même sans profit si elle découvre un infarctus partiel et que l'infarctus doive ultérieurement se compléter. »

A l'égard des directives thérapeutiques, l'essentiel réside bien là.

***

L'altération fondamentale du capillaire est susceptible, expérimentalement, de succéder à la création d'un obstacle (ligature) au cours du sang artériel ou du sang veineux, ou bien à la mise en jeu exclusive du système nerveux vaso-moteur vasculaire.

Ainsi en témoignent, après bien d'autres, les recherches expérimentales récentes de René Leriche, René Fontaine et J. Kunlin.

La ligature isolée de l'artère mésentérique supérieure à des niveaux variables, la ligature de la veine mésentérique supérieure isolée ou associée aux ligatures radiculaires, la ligature associée de l'artère et de la veine, la simple vaso-constriction périphérique par injection intra-artérielle d'adrénaline sont capables de provoquer l'apparition d'un véritable infarcissement hématique des tuniques intestinales.

L'excitation du système neuro-végétatif (Reilly), la réalisation d'un choc d'intolérance fournissent des exemples aussi démonstratifs d'érythrodiapédèse.

Ceci nous explique fort bien que l'intestin en état d'apoplexie hémorragique puisse être l'effet d'un spasme vasculaire, d'une bride étranglant l'intestin et son méso, d'une embole artérielle ou d'une artérite, d'une thrombose veineuse.

Mais ceci ne résout pas le problème capital : est-il possible de prévoir cliniquement ou opératoirement l'évolution spontanée d'un trouble circulatoire évident dont l'origine est fréquemment impossible à découvrir même pièces en main ?

***

Beaucoup de conseils excellents ont été prônés pour fixer la valeur circulatoire du segment intestinal atteint : palpation minutieuse des vaisseaux, effet des ablutions chaudes, balancement entre les lésions du méso et celles de l'intestin. Il faut reconnaître que trop souvent à travers un méso épais, gras, ou déjà gonflé d'œdème, la perception directe des vaisseaux et de leur pulsation est d'appréciation malaisée.

D'ailleurs, comment découvrir à coup sûr l'artérite localisée ou le thrombus durant une laparotomie pratiquée d'urgence, alors que la plus attentive dissection sur pièce demande, pour être probante, une extrême minutie ?

Aussi bien, dans l'état actuel de nos connaissances, pour mieux fixer les directives thérapeutiques, est-il nécessaire d'interroger deux épreuves :

La réponse à l'injection adrénalinique;

La réponse à l'infiltration anesthésique du plexus mésentérique supérieur.

La réponse à l'injection adrénalinique est chose très frappante en matière d'apoplexie hémorragique sans obstacle vasculaire et en particulier en matière d'apoplexie par choc d'intolérance dont elle signe en quelque sorte la nature.

Nombreux sont aujourd'hui les opérateurs qui ont noté son action bienfaisante et prouvé du même coup la défaillance du cœur périphérique. Qu'on n'objecte pas que cette épreuve soit de nature à aggraver l'état déjà précaire de l'irrigation intestinale en arguant des infarctus obtenus expérimentalement par injection intra-artérielle d'adrénaline. Ici l'injection n'est pas prônée *in situ* et elle a déjà fait la preuve éclatante de son efficacité dans le cas d'apoplexie sans obstacle vasculaire.

La réponse à l'infiltration anesthésique du

plexus mésentérique supérieur a permis à l'un d'entre nous (1) de prévoir la thrombose artérielle dans une éventualité particulièrement embarrassante et de porter le pronostic le plus sévère malgré une entérectomie très étendue et techniquement satisfaisante. La suite justifia les prévisions : l'artère mésentérique était près de son origine obstruée par un thrombus.

La réponse à cette infiltration anesthésique fournit la preuve capitale du pouvoir de circulation périphérique.

Lorsque ce pouvoir est inexistant (c'est le cas des embolies artérielles mésentériques et de nombreuses thromboses veineuses) toute limite rationnelle d'entérectomie ou d'extériorisation est impossible à fixer, sauf au jugé.

La sympathectomie mésentérique supérieure et lombaire ayant expérimentalement la plus favorable influence sur l'évolution des apoplexies hémorragiques de l'intestin par obstacle vasculaire (R. Leriche, R. Fontaine et J. Kunlin), il est vraisemblable, sinon probable, que l'épreuve proposée n'est pas seulement un moyen d'appréciation de l'état circulatoire de l'intestin, mais aussi une manœuvre thérapeutique efficace.

EXPLORATION MICROBIOLOGIQUE DU CONFLUENT DUODÉNO-BILIO-PANCRÉATIQUE (2)

PAR

Paul CARNOT

La zone duodénale de l'ampoule de Vater, origine embryologique du foie et du pancréas où persiste le confluent de leurs canaux excréteurs, représente une position stratégique d'une grande importance : des infections et des parasitoses focales peuvent s'y développer et leurs germes remonter les canaux, tandis qu'inversement des germes sanguins peuvent s'y déverser dans l'intestin.

Les vives polémiques de jadis se sont apaisées sur l'importance respective des infections ascendantes ou descendantes, à point de départ ou à aboutissement duodénal, et l'on admet, actuellement, les deux modes de propagation (3).

C'est ainsi que, pour les parasites dont la taille interdit l'accès par les capillaires sanguins, le sens canaliculaire ascendant apparaît seul possible. Par exemple, les lamblias remontent du duodénum dans la vésicule et les canaux pancréatiques. Pareille ascension est, d'ailleurs, visible à l'œil nu pour les gros ascares qu'on trouve, parfois, engagés dans ces voies.

Par contre, dans les infections sanguines générales telles que la fièvre typhoïde, la phase d'élimination biliaire est nettement postérieure à la phase de septicémie puisque, la première semaine, les hémocultures sont positives et les bilicultures négatives, tandis qu'après le huitième jour les hémocultures deviennent négatives et les bilicultures positives.

Les deux sens, ascendant et descendant, peuvent, d'ailleurs, coexister. Par exemple, les colibacilles d'une angio-cholécystite lithiasique, descendants pour l'angiocholite, ascendants pour la cholécystite, peuvent descendre aussi dans le duodénum et remonter dans la tête pancréatique.

D'autres voies de communication existent encore dans les infections mixtes des trois organes : la voie lymphatique lorsqu'une cholécystite suppurée provoque des adénites et des péri-adénites juxta-duodéno-pancréatiques ; ou encore la voie péritonéale, lorsqu'une péridextro-viscérite de surface englobe dans de communes adhérences tout le carrefour supérieur.

Pour connaître la pathogénie de ces infections mixtes, on s'efforcera d'établir non seulement la nature de l'agent microbien ou para-

(1) R. COUVELAIRE et P. DELINOTTE, Essai de classification des « infarctus » de l'intestin (in *Journal de médecine et de chirurgie pratiques*, 10 septembre 1938, p. 465-471).

(2) Cours de perfectionnement de la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu.

(3) A la vérité, les voies vésiculaires n'ont pas de sens unique : la bile s'y écoule vers l'intestin, mais elle y reflue aussi vers la vésicule. Les germes peuvent donc être véhiculés, dans les deux sens, par les courants liquides, descendre dans le duodénum ou remonter dans le réservoir dès qu'ils ont franchi la zone du sphincter d'Oddi.

La même remarque pourrait être faite pour d'autres infections canaliculaires tantôt ascendantes, tantôt descendantes, notamment pour celles des bronches, où le courant aérien se fait alternativement dans les deux sens.

sitaire, mais aussi l'ordre de précession topographique de ses invasions successives. C'est, précisément, un des avantages du tubage duodénal que de permettre l'analyse isolée et comparative des trois sucs.

L'exploration du confluent vatérien a été rendue relativement facile du jour où un progrès technique (la substitution du petit tube mince de caoutchouc d'Einhorn aux grosses sondes rigides de Küssmaul et de Faucher) a permis de franchir le pylore dans le sens de la progression alimentaire et d'aspirer directement le liquide duodénal.

Dès 1914, et pour la première fois, nous avons utilisé cette technique pour l'examen bactériologique. A notre hôpital de contagieux de Champbeauvert, dans les Vosges, où nous soignions de nombreux typhiques évacués des tranchées d'Alsace, nous avons, avec Weill-Hallé, ensemencé méthodiquement, chez eux, le liquide biliaire obtenu par tubage duodénal.

Cette « biliculture » (suivant le nom que nous proposions) s'est montrée positive à partir du huitième jour, époque à laquelle l'hémoculture était devenue négative. Les bacilles typhiques s'évacuent, alors, par la bile jusqu'à la convalescence ; parfois même, nous les retrouvions longtemps après chez des porteurs de germes, dans des cas de cholécystite et, beaucoup plus tard encore, chez certains cholélithiasiques.

Pareille méthode est donc utile non pour un diagnostic précoce (où l'hémoculture est si constante et si précieuse), mais, au contraire, pour un diagnostic tardif, permettant de préciser la fin de la contagiosité et la nature typhique de certaines séquelles biliaires. Nos faits ont été vérifiés, depuis, de différents côtés, notamment par Hage et Brenckmann.

A la même époque (1915), nous avons aussi étudié, avec Weill-Hallé, une petite épidémie vosgienne d'ictère infectieux dont l'agent paraissait un paratyphique de type spécial.

Enfin, après la guerre, nous avons repris, systématiquement, l'étude des germes duodénaux, avec notre interne E. Libert qui lui a consacré sa thèse (1918), avec Gœhlinger, avec Lévy-Bruhl et Caroli, avec Laporte, avec Catinat, Lavergne et Marre.

D'ailleurs, depuis 1914, de très nombreuses recherches ont eu lieu dans les différents pays et la technique de l'exploration microbienne du duodénum est devenue usuelle.

Un progrès très sensible a été réalisé lorsque Vincent Lyon, par instillation duodénale de sulfate de magnésie, Stepp par instillation de peptone, Kalk et Schöndübe par injection sous-cutanée d'extrait post-hypophysaire, ont obtenu, après tubage duodénal, une bile B, pure, concentrée, qu'on peut étudier à part.

Un progrès de même ordre nous a permis d'obtenir du suc pancréatique pur, en injectant une solution acide dans le duodénum (qui, au contact de la muqueuse, donne de la sécrétion) : maintenant qu'une sécrétine purifiée se trouve dans l'industrie, Chiray, Salmon, Me Jeandel et Bolgert l'injectent directement dans les veines.

On peut ainsi, par simple tubage, recueillir, à volonté, du suc duodénal, de la bile, du suc pancréatique et comparer leur infectiosité. C'est ce que nous avons établi, avec Catinat, Lavergne et Marre, en une méthode d'ensemble décrite ici même, à propos d'un cas typique de lambliase pancréatique (*Paris médical*, janvier 1940).

Nous insisterons surtout, ici, sur l'analyse *critique* des résultats ainsi obtenus.

***

Asepsie relative du duodénum normal. — L'étude bactériologique et parasitaire des liquides duodénaux a été très favorisée par un fait capital, que nous avions indiqué dès nos premières recherches, mais qui n'a, peut-être, pas suffisamment retenu l'attention : *la pauvreté du duodénum normal en germes, l'asepsie relative des sucs recueillis par tubage duodénal*, malgré les défectuosités inévitables des prélèvements à travers des milieux septiques.

Chez un sujet normal, à jeun depuis la veille au soir, le *duodénum est vide et, par là même, ne permet pas les pullulations microbiennes.*

Dans nos anciennes expériences, avec Chassevant (1905-1907), sur le jeu du sphincter pylorique, des fistules duodénales permanentes, chez le chien, nous ont montré cette vacuité habituelle du duodénum : nous avons vu, en effet, les liquides ingérés franchir le pylore en

éjaculations successives, à chaque ouverture à éclipse du sphincter ; ils apparaissent alors dans le duodénum, accompagnés (suivant leur nature physique et chimique, leur isotonie, leur température, leur *p*H, etc.) d'une sécrétion intermittente de bile (reconnaissable à sa couleur) et de suc pancréatique (qu'on peut déceler par ses ferments). C'est grâce à ces additions alcalines que s'effectue la neutralisation du suc gastrique acide.

Mais l'évacuation de ces liquides dans le jéjunum est rapide et le duodénum redevient bientôt vide. Même si nous poussions, par la fistule, du liquide dans le duodénum, celui-ci disparaissait presque aussitôt dans le grêle et on ne pouvait plus le retirer de l'anse duodénale.

L'examen radiologique du transit digestif confirme ces faits. On sait que l'estomac s'évacue par jets, qui franchissent l'anse duodénale très rapidement quand il n'y a pas d'obstacle à cette évacuation. Le duodénum n'apparaît rempli qu'en cas de sténose, organique ou fonctionnelle, parfois avec des mouvements antipéristaltiques qui le font refluer dans l'estomac, ainsi que l'ont montré nos internes Blamoutier et Terris dans leurs thèses.

Cette vacuité habituelle de l'anse duodénale explique, en partie, la pauvreté de sa flore. Elle est à comparer à la vacuité de l'estomac à jeun, telle, on le sait, que toute quantité importante de liquide gastrique, à jeun, est, elle aussi, symptomatique d'une sténose, organique ou fonctionnelle.

Le tubage duodénal, à jeun, ne devra donc ramener qu'une petite quantité d'un liquide mixte : celui-ci est constitué par les sécrétions duodéno-bilio-pancréatiques, teintées de jaune, nettement alcalines, par les liquides drainés hors de l'estomac (venus de la cavité buccale et de la cavité gastrique) et aussi, parfois, par le reflux du contenu jéjunal (lorsque, notamment, le tubage provoque de l'antipéristaltisme) Ces quantités, restreintes, de liquide mixte s'écoulent, d'ailleurs, rapidement dans le grêle et font place à de nouveaux apports.

On évitera particulièrement, pour l'analyse bactériologique, les liquides acides (donc antiseptiques) de provenance gastrique. On évitera, surtout, les reflux de provenance jéjunale, troubles, faciles à reconnaître par là même (qui sont riches en germes intestinaux et faussent l'analyse).

Le suc duodénal, recueilli au fur et à mesure de sa sécrétion, ensemencé directement sur plaques de Pétri à milieux usuels, donne seulement un petit nombre de colonies, banales (microbes et levures), qui ne gênent guère l'examen.

Cette pauvreté de germes contraste avec l'extrême septicité des milieux buccaux et, surtout, du contenu intestinal et des selles, qui en rend si pénibles les analyses bactériologiques.

A quoi tient l'asepsie relative du duodénum? Outre la vacuité habituelle, dont nous venons de faire état, on doit l'expliquer, surtout, par l'*action bactéricide des sucs digestifs*.

On sait, en effet, que le suc gastrique, chlorhydro-peptique, est très bactéricide. C'est grâce à lui que, malgré un séjour prolongé dans le garde-manger stomacal, les aliments ne s'y putréfient pas et qu'ils y subissent, sans altérations bactériennes, la lyse de tissu conjonctif qui est le propre de la digestion gastrique (et qui, en supprimant les jonctions fibreuses, réduit les gros morceaux ingérés, par une sorte de mastication chimique, en une fine pulpe, facilement attaquable par les sucs pancréatiques et capable de passer, sans obstruction, à travers le mince calibre du grêle).

L'attaque par les sucs pancréatiques a, elle aussi, une action antiseptique intense, ainsi que nous l'avons montré jadis (1898) dans notre thèse sur les pancréatites expérimentales, ainsi que l'ont aussi montré Nencki et Mme Sieber. Auclair, reprenant nos travaux sur l'action empêchante du suc pancréatique vis-à-vis du bacille tuberculeux, a même cherché à en tirer une méthode d'atténuation.

Cette double action antiseptique des sécrétions gastrique et pancréatique est démontrée par les putréfactions intenses qui se produisent lorsqu'il y a sténose et stase avec suppression de ces secrétions. On sait, combien putride et malodorant est le liquide de rétention gastrique des cancers du pylore avec anachlorhydrie. De même, nous avons publié, avec Blamoutier, un cas de néoplasme vatérien, propagé au duodénum, où la putridité était telle que nous dûmes isoler le malade tant son odeur incommodait les voisins.

Si donc il y a, normalement, asepsie relative du duodénum, celle-ci peut ne plus exister en cas de lésions pariétales, en cas de

sténose sous-pylorique, en cas d'arrêt des sécrétions biliaire et pancréatique. Le tubage duodénal pourra, alors, déceler une flore microbienne surabondante, putride, très anormale, mais qu'il serait erronné de considérer comme une cause alors qu'elle n'est qu'un effet.

L'asepsie normale du duodénum nous explique un fait qui nous a toujours frappé dans nos nombreuses expériences sur ce segment : qu'il s'agisse de résections, d'anastomoses, d'ulcérations, de fistulisations, nous avons toujours été étonné, chez le chien, de la simplicité des suites opératoires, même sans grandes précautions d'asepsie.

Le fait contraste avec les mauvaises conséquences des opérations expérimentales sur le grêle et, surtout, sur les voies biliaires (peut-être en raison des effets cytolytiques de la bile).

D'ailleurs, chez nos animaux opérés, tant au niveau de l'estomac que du duodénum, si les infections étaient rares, l'action digérante des sucs gastriques ou pancréatiques ne se manifestait pas non plus (autant, du moins que la circulation et l'innervation pariétales étaient respectées).

Dans les opérations humaines que nous avons fait pratiquer sur le duodénum, nous avons, aussi, été frappé des excellentes suites opératoires, même après de larges ouvertures ou résections, notamment en cas d'ulcères duodénaux, après ablation totale de petits néoplasmes vatériens, etc.

Il nous semble que cette bénignité est due, pour une large part, à la pauvreté bactériologique du duodénum. Elle pourrait inciter les chirurgiens à plus d'audace dans leurs interventions à ce niveau : la large ouverture exploratrice du duodénum pourrait, notamment, être plus souvent pratiquée, ainsi que l'extirpation, par voie intra-duodénale, de calculs terminaux du cholédoque ou de petits néoplasmes ampullaires.

Mais on se méfiera, par contre, des cas où il y a de grosses modifications de flore duodénale, quantitatives ou qualitatives.

Aussi suggérons-nous l'*analyse bactériologique pré-opératoire et systématique du duodénum avant les interventoins sur ce segment :* dans les cas où la flore duodénale est pauvre (comme à l'état normal), de grandes audaces chirurgicales nous semblent permises ; dans les cas, au contraire, où cet examen montre une flore anormale nombreuse (et, notamment, la présence de streptocoques et d'anaérobies), il y aurait, là, de très sérieux motifs de prudence (du moins jusqu'à ce qu'on ait, si possible, assaini la région).

***

Techniques de prélèvement microbiologique par tubage duodénal. — Cette technique est naturellement imparfaite en raison des conditions défectueuses des prises ; mais, cependant, sous certaines conditions, elle donne des résultats importants.

Dans nos premières recherches au cours de la fièvre typhoïde, nous utilisions le petit tube de caoutchouc mou d'Einhorn. On sait quelles difficultés on a parfois à faire avaler aux patients l'olive métallique terminale : l'opérateur ne peut diriger le tube à son gré, en raison de sa mollesse, et doit assister, passivement, à l'introduction : si ses encouragements raccourcissent parfois beaucoup la pénétration, cependant l'introduction du tube jusque dans le duodénum demandera souvent un long temps (plusieurs heures parfois), pendant lequel l'olive reste dans la bouche, exposée à toutes les contaminations dans un milieu riche en microbes.

Les germes de ces milieux peuvent être négligeables quand il s'agit de la recherche de *bacilles spécifiques* tels que le bacille typhique, le bacille dysentérique, ou de *parasites non saprophytes* tels que les lamblias, les amibes dysentériques.

Mais, dans les cas de *germes saprophytes* pouvant exister dans les premières voies digestives (streptocoques, staphylocoques, etc.), leur constatation dans le suc duodénal est rendue suspecte par la pollution due à la lenteur des opérations en milieu septique. Aussi *n'attachons-nous de certitude qu'aux examens directs, montrant une abondance, nettement pathologique, de ces germes :* les liquides conservés, et surtout les cultures, sont formellement à rejeter.

Cette exclusion systématique des cas d'interprétation douteuse est indispensable pour le sérieux des analyses bactériologiques duodénales.

Si l'introduction fortuite de germes de provenance buccale, gastrique ou jéjunale, par défectuosité des techniques de tubage apparaît

négligeable, on doit, cependant, s'efforcer d'améliorer au maximum les conditions d'asepsie des prises.

C'est ainsi que nous employons de préférence, actuellement, les sondes demi-rigides qui peuvent être dirigées (au moins au début de leur introduction) et suppriment les temps de séjour dans la cavité buccale. Les sondes pourvues d'un mandrin, qu'on retire au dernier moment, sont à recommander, la lumière du tube étant oblitérée par le mandrin, et n'étant dégagée qu'en bonne place.

Dans leurs intéressantes recherches sur la bactériologie du duodénum, Surmont et Butiaux (de Lille) ont utilisé deux sondes coulissant l'une dans l'autre. La première est introduite seule jusqu'au duodénum ; la seconde, stérile, est alors glissée dans la première et arrive immédiatement en place, sans contamination dans les milieux traversés : elle permet donc des extractions de liquide duodénal dans de meilleures conditions d'asepsie.

Nous avons, dans le même but, utilisé le dispositif suivant (que nous n'avons pas encore publié), l'olive terminale de la sonde est trempée, après stérilisation, dans une solution éthérée de collodion et séchée aussitôt, de telle sorte que l'orifice terminal est obstrué par une mince pellicule de collodion. La sonde est alors introduite : lorsque l'olive métallique est repérée, à l'écran radiologique, dans le duodénum, en face de l'ampoule de Vater, on insuffle à la seringue une petite quantité d'air qui fait éclater la mince membrane et rend, alors seulement, la sonde perméable, apte à la récolte du suc duodénal.

Ces artifices peuvent être employés. Mais la sécurité qu'ils semblent donner est trompeuse : car la salive, chargée de germes buccaux, coule constamment jusqu'au duodénum, ainsi que les sécrétions œsophagiennes et gastriques ; il peut aussi se produire, du fait du tubage, des reflux jéjunaux qui risquent de contaminer les liquides d'analyse et que les précautions d'asepsie du tubage n'évitent pas.

Nous pensons donc que, tout en cherchant à améliorer les opérations, on ne peut pas prétendre à une prise aseptique, telle qu'on la réalise avec le sang, avec les épanchements séreux ou avec le liquide céphalo-rachidien. Le suc duodénal, recueilli en milieu septique, risquera toujours de fournir des germes saprophytiques banaux, dont on ne devra pas tenir compte.

Mais, si le tubage duodénal a ses pollutions inévitables, il est cependant très avantageux, en raison de la pauvreté du duodénum en germes, par rapport aux prélèvements buccaux, intestinaux ou stercoraux, où l'extrême abondance des germes et leurs variétés rendent les analyses beaucoup moins faciles et moins sûres encore.

***

Résultats de l'analyse microbiologique du suc duodénal. — Ils seront hors de conteste lorsqu'ils fourniront des **germes spécifiques** qui ne se trouvent pas, normalement, dans le tube digestif.

Tel est le cas pour les **bacilles typhiques**, dont nous avons parlé plus haut à propos de nos recherches avec Weill-Hallé, qu'on les rencontre au cours de la dothiénentérie, après la convalescence ou dans les complications et les rechutes.

Dans les cas de cholécystite post-typhique (bien connus, cliniquement, depuis Louis, Andral, Jenner et, bactériologiquement, depuis Gilbert et Girode, Quénu et Pierre Duval, etc.) ; dans les cas même de cholécystite primitive à bacille typhique (connus depuis Longuet, Bezançon, et dont nous avons vu un très beau cas guéri par cholécystectomie, avec Hartmann, Bergeret et Cabouat) ; dans les cas de lithiase biliaire à bacille typhique (connus depuis Naunyn, depuis Gilbert et Fournier), on peut fournir, par la duodéno-bili-culture, la preuve pathogène de la nature, typhique ou paratyphique, de l'infection biliaire.

De même dans certains cas de pancréatite hémorragique d'origine typhique (dont Chauffard et Ravaut ont publié, jadis, un cas).

Les **bacilles dysentériques** peuvent, aussi, être démontrés par le tubage duodénal et identifiés. On connaît leur élimination bilio-duodénale, depuis les recherches de Vincent et Marbaix, et (à Batavia) de Flü, Brückner, Tschernig-depuis les expériences de Doerz, de Nichols, etc

Les **lamblias** (qui ne font pas partie de la flore habituelle du duodénum, et dont l'examen coprologique a montré, pendant la guerre précédente, la grande fréquence et le rôle

pathogène, chez les amibiens notamment) ont été systématiquement recherchés dans les liquides de tubage duodénal. En effet, les formes adultes, très mobiles avec leurs flagelles se reconnaissent dans le duodénum, tandis que, dans les selles, on constate presque uniquement des kystes.

Le tubage duodénal est particulièrement commode pour faire la preuve de ces lamblias, que l'on peut suivre à l'état vivant, grâce à leur mobilité, dans le liquide examiné directement au microscope. V. Lyon, Boyd, Damade, Libert et Lavier ont montré la constance de cette localisation duodénale en cas de lambliase. Nous verrons, plus loin, que ces parasites spécifiques ont été trouvés aussi dans la bile B et dans le suc pancréatique.

Les **amibes dysentériques** ont été signalés dans le suc duodénal depuis Ismael, Petzetakis, Me Panaïotatou, Trabaud et Michel, Risgalla (*Thèse Paris*, 1926), Boucher et Croizat, mais leur présence est encore contestée.

Nous avons eu, cependant, cette année même, l'occasion d'en suivre un beau cas, non encore publié. Il s'agissait d'un homme, réfugié des ghettos de Pologne, ayant présenté, depuis 1933, des crises douloureuses, avec léger subictère et une fois avec ictère franc ; en 1935, ictère de trois semaines ; en 1937, ictère de deux semaines. Ce malade, suivi par Gutmann, avait été considéré comme atteint d'ulcus duodénal et opéré par Gosset, qui n'avait pas vérifié l'ulcus et s'était contenté d'une gastro-entérostomie. Cinq semaines après, nouvelles crises douloureuses et ictère généralisé de plus en plus foncé : foie gros, douloureux. Or le tubage duodénal nous a alors montré (à deux reprises et à trois jours d'intervalle) la *présence d'amibes dysentériques* mobiles, hématophages, caractéristiques, identifiés par le Dr Lommski (de l'Institut Pasteur). Une cure d'émétine (deux injections quotidiennes de 0,04 : dose totale de 0gr,80) a fait, en quelques jours, disparaître l'ictère, les amibes, et rétrocéder les dimensions du foie. Une reprise d'ictère, après deux mois, a rétrocédé, de même, sous l'effet de nouvelles injections d'émétine (mais sans qu'il ait été possible de faire, alors, de nouveaux tubages duodénaux). Pas d'amibes ni de kystes dans les selles. Il s'agissait donc là d'une hépatite amibienne, à localisation biliaire et à forme ictérique récidivante, avec préseuce d'amibes dans le duodénum, guérie par l'émétine.

Les amibes dysentériques ont, d'ailleurs, été trouvés dans la vésicule et les voies biliaires par Crawell (de Manille), par Herbert Gum et Gilman (San Francisco). Sur cinquante amibiens, Boycer, Kofoïd et Swesy ont trouvé onze fois des amibes dans le liquide duodénal.

Les **Ankylostomes** (dont nous n'avons pas eu occasion de voir de cas personnels) sont des hôtes duodénaux habituels, dont il serait utile de suivre l'ascension éventuelle dans les voies biliaires et pancréatiques.

Les **Ascaris lombricoïdes**, gros vers de 15 à 25 centimètres, envahissent parfois les voies biliaires et pancréatiques, fait signalé dès le XVIIIe siècle, dont Bonfils avait cité 21 cas et Davaine 29, et que, plus récemment, N. Fiessinger, Heckenroth ont particulièrement étudié. Myake, au Japon, sur cinquante-six lithiasiques biliaires opérés, a trouvé des vers dans 16 % des cas, les calculs se condensant autour d'œufs ou de débris de vers. Ces œufs ont été trouvés par Sheffey Preston, dans le tubage duodénal.

Enfin des œufs de **Distoma hepaticum** ont été trouvés dans la paroi vésiculaire. On devrait les rechercher, aussi, dans le liquide de tubage duodénal, en même temps que dans les selles, ce qui permettrait un diagnostic, souvent difficile (Bicigalapo).

Dans ces différents cas, les résultats du tubage sont indépendants des souillures de technique, puisque les germes recueillis n'existent pas, normalement, dans les milieux traversés.

Pour d'autres germes, tels que le **bacille tuberculeux** (dont, avec Libert, nous avons montré l'élimination biliaire, grâce au tubage duodénal, par la recherche des bacilles, leur culture et leur inoculation au cobaye), la critique des résultats se pose un peu différemment. En effet, si les bacilles de Koch trouvés dans le liquide de tubage duodénal ont pour le diagnostic de tuberculose une valeur absolue (puisqu'ils n'existent pas à l'état saprophytique dans les voies digestives), on peut se demander s'il s'agit bien là d'élimination bilio-duodénale, et s'il ne s'agit pas, simplement, de déglutition de crachats bacillifères passés jusque dans le duodénum. On sait, en effet, la fréquence des bacilles de Koch dans les tubages gastriques (où leur recherche est

extrêmement précieuse, tant chez les enfants que chez les adultes qui n'expectorent pas et avalent leurs crachats). Aussi, dans nos recherches avec Libert, n'avons-nous compté, comme exemples d'élimination biliaire, que les cas où il n'y avait pas de tuberculose ouverte, pas d'expectoration bacillifère, ni de présence de bacilles de Koch dans le liquide gastrique : tel a été le cas chez des pleurétiques, des ganglionnaires, des osseux. L'élimination biliaire, chez eux, nous a paru comparable à celle qui a été décrite par Calmette et Guérin chez les bœufs inoculés de tuberculose.

Mais, si les faits gardent leur valeur théorique quant à l'élimination biliaire du bacille tuberculeux, au point de vue du diagnostic de tuberculose, la recherche par tubage gastrique est beaucoup plus simple que par tubage duodénal et tout aussi probante.

Restent les GERMES SAPROPHYTES, moins spécifiques, dont on doit discuter la valeur quand on les trouve dans le liquide duodénal. On n'en tiendra compte que s'ils sont en *quantité très anormale dans le suc duodénal biliaire frais*, avant toute pullulation de stagnation et de culture.

Le liquide recueilli, est alors, de caractère inflammatoire, avec un grand nombre de leucocytes polynucléaires, avec de l'albumine ou même du pus.

La présence de ces germes dans des cultures doit être négligée s'ils ne sont pas en grand nombre dans les liquides duodénaux examinés extemporanément. Sous ces réserves, on trouve, dans nombre de cas de duodénites aiguës, de pyloro-antro-duodénites, de cholécystites et d'angiocholites, de pancréatites, des germes duodénaux très abondants et qui, saprophytes habituels, sont devenus pathogènes par exaltation de virulence de causes diverses.

Les **streptocoques**, surtout, éveilleront l'attention. Nous les avons maintes fois trouvés avec Libert (1918) en quantités nettement pathologiques. De même Bouchut et Ravaut (1927), F. Ramond (1935), Grebengutz et Tchazka (1936). On sait, d'autre part, depuis les expériences de Rosenow, que l'injection veineuse de streptocoques est suivie de leur élimination biliaire et pancréatique.

Les **staphylocoques** sont, eux aussi, rencontrés parfois en quantité constante et anormale, dans le liquide duodénal. Il en était ainsi dans un cas curieux que nous avons observé, il y a un an, à la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu. Il s'agissait d'un cas de staphylococcémie, avec déterminations cutanées et abcès multiples. Cette staphylococcémie guérit et le staphylocoque disparut du sang. Mais on le retrouva, avec constance et pendant près d'un an, dans les liquides duodéno-biliaires. Or, cette persistance fut accompagnée de trois récidives de staphylococcie qu'elle nous avait fait prévoir.

Les **colibacilles** ne font pas partie de la flore duodénale habituelle. Mais on se méfiera de ceux que peuvent apporter au liquide de tubage des reflux intestinaux riches en colibacilles saprophytiques. S'ils sont en abondance sur les lames préparées extemporanément, et si on les retrouve à divers examens, si, d'autre part, la colibacillo-cholie est associée à la colibactéri-urie, si le liquide duodénal est anormalement riche en polynucléaires, on conclura (mais alors seulement) à l'élimination biliaire et à l'infection duodénale par ces colibacilles : ce sont là les résultats que nous avons seuls admis, avec Laporte, comme preuve d'infection duodéno-biliaire à colibacilles.

Les **pneumobacilles de Friedlander** agents responsables d'angiocholécystites, dont Netter a établi, jadis, le pouvoir pathogène, peuvent se trouver anormalement dans le liquide duodéno-biliaire, ainsi que nous l'avons vu avec Lévy-Bruhl et Caroli. Mais, ici encore, leur rôle morbide ne sera incriminé qu'en fonction de leur constance, de leur abondance et du caractère inflammatoire du contenu duodénal.

Il en est de même pour les **Proteus**, rencontrés par nous-mêmes et par une série d'auteurs.

Dans l'ensemble, Surmont et Buttiaux (*in* Chavy, *Thèse de Lille, 1931*) ont trouvé, sur 50 cas de cholécystite aiguë ou subaiguë, 21 fois le liquide duodénal stérile ; 29 fois le liquide infecté par des germes divers (streptocoques, 6 ; coli, 5 ; staphylo, 4 ; bacilles dysentériques, 3 ; pneumobacilles, 3 ; entérocoques, 2 ; Eberth ou para, 2).

EN RÉSUMÉ, le tubage duodénal donne des renseignements très sûrs lorsqu'il s'agit de *germes spécifiques* qui ne risquent pas de provenir d'impuretés digestives dues au mode

de récolte ; pour le *bacille tuberculeux*, se méfier de la déglutition des crachats ; lorsqu'il s'agit de *saprophytes habituels*, on ne fera état de leur constatation que dans le liquide extemporanément examiné s'ils sont anormalement abondants, s'ils se trouvent à tous les examens et si le liquide recueilli est nettement inflammatoire.

***

Examen comparatif des trois liquides duodénal, biliaire et pancréatique. — S'il est relativement facile d'obtenir les germes isolément dans chacun des trois sucs, il est plus difficile d'éviter la souillure de la bile ou du suc pancréatique s'ils sont recueillis dans un segment duodénal contenant déjà ces germes.

On sait, par exemple, à quelles discussions ont donné lieu les lambliases vésiculaires lorsque l'on trouve la bile B riche en lamblias, s'ils se trouvent aussi dans le suc duodénal dépourvu de bile.

En pareil cas, certains auteurs ont incriminé le sulfate de magnésie très concentré (instillé dans le duodénum pour l'épreuve Doyon-Meltzer-Lyon) et ont pensé qu'il était susceptible, par l'irritation et la desquamation de la muqueuse duodénale, de détacher les lamblias tapis dans la paroi et de souiller cette bile B.

De fait, dans certains cas, alors que la bile B s'était montrée riche de lamblias, une opération consécutive de cholécystectomie n'a pas permis de retrouver ces parasites dans la paroi vésiculaire. Par contre, il est d'autres cas où on en a trouvé (Westphal et Georgi).

Avec Libert et Gœhlinger, pour éviter cette action irritative et desquamante du sulfate de magnésie concentré, nous avons démontré la présence de lamblias dans la bile B obtenue par injection sous-cutanée d'extrait de post-hypophyse, donc sans aucune irritation duodénale.

On admet généralement, aujourd'hui, que, dans un tiers des cas de lambliase duodénale, il y a, simultanément, lambliase vésiculaire.

Pour éviter, autant que possible, la contamination réciproque des liquides duodénaux, biliaires et pancréatiques recueillis tour à tour par le même tubage, voici comment nous avons procédé dans un cas princeps de lambliase pancréatique publié ici même avec Catinat, Lavergne et Marre :

Le tube une fois bien placé dans le duodénum, on fait les trois épreuves consécutivement, en les entrecoupant de lavages copieux du duodénum jusqu'à ce que le liquide, retiré par aspiration, reste net de germes.

a. Dans un premier temps, le tube duodénal, rigide, à mandrin, était introduit jusqu'à ce que l'olive métallique, repérée à l'écran radiologique soit en face de l'ampoule de Vater, au milieu de D_2. On retire le liquide duodénal, par aspiration à la seringue (en ne retenant pour l'examen microbiologique qu'un liquide alcalin, dépourvu de bile et de ferments pancréatiques). Ce premier liquide donne des résultats quant aux germes *duodénaux*.

b. L'évacuation duodénale une fois poussée à fond, une certaine quantité de sérum physiologique, stérile, tiédi, est seringuée dans la sonde et dans le duodénum, puis retirée par aspiration. On répète plusieurs fois ce lavage jusqu'à ce que le liquide ressorte clair, non teinté de bile et sans germes.

c. On procède, alors, à une instillation duodénale de sulfate de magnésie au tiers, ou à l'injection sous-cutanée de 2 centimètres cubes d'extrait post-hypophysaire. Après un quart d'heure environ, on recueille par aspiration (et au fur et à mesure de sa production) une *bile B* foncée, concentrée, qui est à son tour analysée microbiologiquement.

On refait, éventuellement, une deuxième fois cette épreuve pour évacuer à fond le liquide vésiculaire.

d. On procède, à nouveau, à un rinçage minutieux du duodénum (plusieurs fois répété s'il est nécessaire) jusqu'à ce que le liquide ressorte sans bile et sans germes.

e. On procède enfin à la récolte du *suc pancréatique* en instillant dans le duodénum 20 centimètres cubes d'une solution acide (HCl à 2 p. 1000), génératrice de sécrétine, ou en injectant directement dans les veines 1 cent. cube de sécrétine purifiée.

Le liquide recueilli, dépourvu de bile, doit contenir de la lipase (qu'il est facile de révéler par la méthode de Carnot-Mauban, sur des plaques de Pétri à la gélose-graisse émulsionnée, les savons résultant de la saponification lipasique sont révélés par une solution de sulfate de cuivre qui leur donne une belle teinte bleue : l'activité lipasique est dosée par dilutions successives montrant jusqu'à quel

taux se poursuit la saponification). Ce liquide pancréatique est, à son tour, examiné microbiologiquement.

On peut, ainsi, comparer la teneur en germes des trois liquides duodénaux, biliaires et pancréatiques, recueillis successivement au cours du même tubage.

Dans le cas publié avec Catinat, Lavergne et Marre, il s'agissait d'un homme opéré par Brocq et reconnu porteur d'une forte induration de la tête pancréatique (dont une biopsie confirmative est figurée dans la thèse de Bolgert). Cet homme, atteint de lambliase duodénale, vint nous voir plusieurs années après, en raison de la persistance des troubles intestinaux. Il présentait, de plus, une légère glycosurie. L'examen fractionné des trois liquides duodénaux (par les techniques que nous venons d'indiquer) a montré la présence de nombreux lamblias adultes dans le suc pancréatique, en quantité nettement supérieure à celle des lamblias duodénaux (le liquide de lavage étant, dans l'intervalle, ressorti pur et sans lamblias). Une confirmation thérapeutique nous a été donnée par le fait que, sous l'influence d'un traitement par la quinacrine, les lamblias ont disparu, à la fois du liquide duodénal et du liquide pancréatique, que les troubles digestifs ont cessé définitivement, ainsi que la glycosurie pancréatique.

On voit, par cet exemple, combien le tubage duodénal permet parfois d'approfondir à la fois la nature microbiologique et la provenance des germes recueillis au niveau du confluent duodéno-bilio-pancréatique.

LA LITHIASE CHOLÉDOCIENNE CAMOUFLÉE

PAR

le Professeur Maurice VILLARET

L'obstruction du cholédoque est, on le sait, une des complications majeures de la cholécystite lithiasique. L'arrêt du calcul au cours de sa migration dans la voie biliaire principale entraîne une oblitération plus ou moins complète de celle-ci.

Dans les cas typiques, la rétention de la bile est rendue manifeste par l'ictère avec décoloration des matières, en même temps que les crises douloureuses, les poussées fébriles provoquées par l'infection du cholédoque s'associent à la jaunisse pour réaliser le tableau caractéristique d'un syndrome classique.

Ce n'est pas à dire que le diagnostic de cet accident si grave soit toujours aisé. Quand la lithiase est méconnue, l'étiologie de l'oblitération cholédocienne peut être difficile à préciser. Nous ne faisons que rappeler ici les traditionnelles et un peu subtiles distinctions, qu'on trouve dans tous les manuels, entre les caractères de l'ictère par obstruction dû au calcul du cholédoque et de celui dont est responsable le cancer de la tête du pancréas : le premier, intermittent et s'accompagnant de réactions douloureuses ainsi que d'atrophie vésiculaire ; le second, au contraire, progressif et inéluctablement de plus en plus accentué, entraînant l'augmentation du cholécyste. Si nous ne désirons pas insister sur ces tableaux cliniques si connus, ce n'est pas seulement parce que leur opposition par trop schématique ne résiste pas toujours à l'épreuve de la pratique courante, mais aussi en raison de ce fait que leur étude n'entre pas exactement dans le cadre des faits que nous nous proposons d'exposer ici.

Notre but n'est pas, en effet, d'étudier les ictères dits « par rétention », mais, au contraire, de préciser les aspects atypiques, et en particulier anictériques, que peut réaliser l'obstruction calculeuse de la voie principale. En un mot, nous avons l'intention d'insister simplement sur ce qu'on a justement nommé la *lithiase cholédocienne dissimulée.*

***

C'est pourquoi, de la FORME TYPIQUE DE L'OBSTRUCTION CALCULEUSE DU CHOLÉDOQUE, nous ne ferons que rappeler les éléments essentiels strictement indispensables à la compréhension des modalités camouflées de cette affection.

Comme nous venons de le dire, la TRADUCTION MAJEURE de l'occlusion lithiasique de la voie biliaire principale est *l'ictère.* Ce qui particularise d'abord celui-ci, c'est son mode d'installation, succédant immédiatement aux phé-

nomènes douloureux d'une migration calculeuse.

Rapidement, la jaunisse prend tous les caractères de la forme dite « par rétention ».

C'est, personne ne l'ignore, un ictère cutanéo-muqueux, un ictère *franc* avec cholémie élevée, et non un simple subictère ; il va s'accompagner, d'une part, du passage abondant des pigments dans les urines, qui deviennent foncées, de couleur « acajou », et, d'autre part, de décoloration des selles.

A la rétention pigmentaire s'associe, en premier lieu, celle des acides biliaires, traduite essentiellement par le prurit et les chiffres élevés de la cholalémie ; en second lieu, celle du cholestérol, dont les taux sanguins sont constamment élevés.

Mais ce qui caractérise surtout l'ictère par obstruction calculeuse, c'est son *évolution*. Celle-ci est, comme on le sait, faite de *poussées*. Poussées douloureuses, à type de coliques hépatiques plus ou moins nettes. Poussées de jaunisse, qui réalisent, avec des rémissions intercalaires, ce caractère d'ictère variable si particulier à l'affection. Elles coïncident le plus souvent avec des poussées fébriles : ascensions subites de la température à 39°, 40°, suivies de défervescence rapide, montrant ainsi sur la courbe thermique le clocher témoin d'une flambée d'infection cholédocienne.

Ictère variable, douloureux, fébrile, tels sont donc les éléments sémiologiques essentiels de l'obstruction lithiasique du cholédoque. Nul n'ignore que la sanction d'un tel diagnostic est l'intervention chirurgicale la plus précoce possible, de façon à éviter de la grever d'une double hypothèque : l'infection des voies biliaires et l'atteinte cellulaire hépatique, qui compliquent les calculs du cholédoque trop longtemps respectés.

***

Comme on le remarquera sans peine, un tel tableau clinique trouve sa complète explication dans la notion d'une oblitération cholédocienne s'opposant au cours naturel de la bile et créant les conditions nécessaires à l'infection locale.

A l'inverse, il peut, à première vue, paraître étrange que l'arrêt d'un calcul dans la voie biliaire principale puisse ne se traduire par l'apparition d'aucune jaunisse. De telles formes de LITHIASE DISSIMULÉE DU CHOLÉDOQUE sont cependant fréquentes, et c'est l'occasion d'un exemple récent, observé dans notre service, qui nous a décidé à les étudier à nouveau.

Mais, avant d'entrer dans leur description, il convient de faire remarquer qu'elles trouvent, pour ainsi dire, leur justification dans l'analyse de la forme la plus typique de l'ictère lithiasique. Quel est, en effet, l'élément distinctif le plus spécial de cette jaunisse ? C'est, nous venons de le dire, sa *variabilité*, faite de poussées et de régression, aussi bien dans l'intensité de la coloration des téguments et des urines que dans la décoloration des matières fécales.

Or ces variations ne peuvent s'expliquer que par le caractère partiel, par moments incomplet, de l'obstruction cholédocienne. En pareil cas, il ne s'agit pas, en effet, dans la règle, d'un obstacle hermétique, et le tubage duodénal permet souvent de ramener de petites quantités de bile.

Quel est donc l'élément surajouté qui vient alors compléter l'oblitération ? C'est l'intervention intermittente de deux facteurs physiopathologiques qu'il est nécessaire de ne pas perdre de vue :

D'une part, *le spasme du sphincter d'Oddi* ;

D'autre part, *les poussées d'infection biliaire, de cholédocite.*

A la faveur de ces notions, il est facile de concevoir que certaines dispositions dans le volume, la forme et le siège du calcul puissent ne pas constituer un obstacle suffisant au cours de la bile, laquelle est susceptible de filtrer entre les parois du corps étranger et celles du conduit parfois dilaté, sans qu'interviennent les deux facteurs que nous venons de signaler. Ainsi sont réalisées ces variétés au premier abord si curieuses de lithiase cholédocienne anictérique.

De telles formes, on s'en rend compte, présentent des difficultés particulières de diagnostic. Aussi les faut-il bien connaître, et c'est pourquoi nous avons cru bon de faire précéder leur étude par l'exposé du cas que nous avons eu l'occasion d'observer :

Il s'agit d'une femme de soixante-cinq ans, chiffonnière, qui est entrée à la Clinique Brous-

sais-La Charité le 16 novembre 1938, à la suite de crises douloureuses de l'hypocondre droit. Ces *coliques* se répétaient depuis un mois environ, accompagnées d'irradiation vers l'épaule droite et la pointe de l'omoplate.

Dès l'abord de la malade, on constatait l'existence d'un *subictère* cutanéo-muqueux. Le *foie* était nettement augmenté de volume, débordant de deux centimètres le gril costal sur la ligne mamelonnaire ; de consistance ferme, il était douloureux à la pression tout le long de son bord inférieur. On constatait de plus l'existence d'un signe de Murphy. La rate n'était pas perceptible.

L'examen complet mettait par ailleurs en évidence, outre une note très nette d'imprégnation éthylique, l'abolition des deux réflexes achilléens et l'existence d'un signe d'Argyll Robertson. L'exploration des autres appareils ne révélait aucune anomalie notable.

En somme, chez une femme alcoolique et spécifique d'ancienne date, avec tabes fruste, étaient apparus depuis quelque temps des signes dont l'ensemble orientait vers le diagnostic de cholécystite.

C'est pour confirmer cette première impression que furent pratiqués des examens complémentaires :

La *radiographie* de la région vésiculaire sans préparation ne révéla aucune ombre calculeuse ; mais, à la suite de l'absorption de tétraiode, l'absence d'opacification du cholécyste témoignait en faveur de son exclusion pathologique.

Celle-ci paraissait également confirmée par les résultats du *tubage duodénal* qui, après épreuve de Meltzer-Lyon, ne ramenait pas de bile B.

De plus, l'existence, depuis l'entrée de la malade, d'une légère *réaction fébrile*, la courbe thermique oscillant entre 37°,2 et 37°,8, venait apporter la notion d'un certain degré d'infection des voies biliaires, discrète, à la vérité, puisque la *numération leucocytaire* ne révélait que 6 800 globules blancs avec 75 p. 100 de polynucléaires.

Le diagnostic de *cholécystite vraisemblablement calculeuse* était donc celui vers lequel conduisait l'examen du début.

Mais, bientôt, l'analyse d'accidents qui se déroulèrent sous nos yeux nous amena à compléter ces premières conclusions en soulevant l'hypothèse d'une *lithiase cholédocienne associée*.

En effet, le 8 décembre, la malade présenta une *crise douloureuse* brusque, intense, avec contracture du quadrant supérieur droit de l'abdomen. En même temps, la température s'élevait à 38°,5. Dans les heures qui suivirent, les urines se raréfièrent, devinrent plus foncées, et l'on y nota l'apparition de sels et de pigments biliaires.

Le *subictère s'accentua* nettement, en même temps que survenait du prurit et que les *matières se décoloraient*.

Par ailleurs, le *foie augmenta* nettement de volume, débordant le rebord costal de quatre centimètres.

Toutes ces manifestations furent *passagères*. Dès le lendemain, la température descendait à 37°,5. Deux jours après apparaissait une crise polyurique, la courbe urinaire passant de 1 à 2l,300, et, dans les jours suivants, la légère jaunisse diminuait rapidement, cependant que le foie reprenait son volume initial.

Mais cet incident ne resta pas isolé et, à trois reprises différentes, le 23 décembre, le 30 décembre et le 9 janvier, la malade présentait des accidents analogues, particularisés seulement par la plus grande élévation thermique, montant un jour à 39°,8 pour redescendre le lendemain, et par l'absence de poussées accusées de polyurie.

Pendant ce temps, nous avons cherché à mettre en évidence, par des investigations supplémentaires, la lithiase cholédocienne que nous avions supposée à l'origine de ces accidents :

De nouvelles *radiographies* ne révélèrent *aucune image anormale* de la voie biliaire principale.

Au cours d'une flambée ictérique, on nota une *cholémie* à 200 milligrammes et une *cholalémie* à 56 milligrammes. Le chiffre du *cholestérol* sanguin était à 2gr,50, avec 1gr,51 pour la partie estérifiée.

La *fibrinémie*, enfin, fut successivement à 5gr,6 et, lors d'une crise de jaunisse, à 7gr,04.

Par ailleurs, plusieurs épreuves de *concentration galactosurique*, sensiblement normales, révélèrent, dans la mesure de la valeur de ce test, l'absence d'atteinte importante de la cellule hépatique.

Après cette période d'observation, l'inter-

vention opératoire fut décidée. Malheureusement, nous étions alors en période d'épidémie grippale. La veille de son passage en chirurgie, la malade présenta une élévation thermique avec frissons. Bientôt se révélèrent des foyers broncho-pneumoniques. Sur ce terrain débilité, l'évolution s'aggrava rapidement et se termina par la mort.

A l'autopsie, on constata l'existence, dans un cholédoque moyennement dilaté, de *gros calculs*. La vésicule ne présentait pas de dépôts lithiasiques et n'était pas distendue. Le foie pesait $1^{kg},350$. La rate était de volume normal.

L'examen histologique, pratiqué par M. Delarue, révéla, outre une cholécystite pariétale très importante, une angiocholite suppurée des gros canaux biliaires intra-hépatiques, sans lésion de cholostase, mais avec un certain degré de sclérose périportale.

Telle est l'observation de cette malade, qui offre un exemple caractéristique de *lithiase dissimulée du cholédoque*. Elle présentait, en effet, comme nous allons le voir, la plupart des éléments symptomatiques de ce tableau clinique trop souvent méconnu.

* * *

La lithiase camouflée de la voie principale *n'est pas exceptionnelle*, surtout si l'on tient compte de la facilité avec laquelle elle passe inaperçue.

Fait curieux, elle est surtout fréquente chez les *femmes âgées*, et notre malade ne fait pas exception à cette règle.

Il est rare qu'on ne retrouve pas dans les *antécédents* des accidents lithiasiques plus ou moins nets, qu'il s'agisse de coliques hépatiques franches ou de *crises douloureuses atypiques*.

Nous avons, en effet, souvent insisté sur l'existence non seulement de points névralgiques, mais aussi de phénomènes uniquement paresthésiques, ne siégeant pas fatalement au point cystique ou cholédocien, n'irradiant pas toujours à l'épine de l'omoplate, mais se localisant à l'épaule droite, parfois simplement à la région cervicale, au bras, à l'avant-bras, quelquefois même limités à la main ou aux doigts, et qui traduisent une hépato-cholécystite latente.

Fréquemment aussi, de nombreux troubles digestifs camouflés, sur lesquels nous n'avons pas l'intention de revenir, ayant eu trop souvent l'occasion de les décrire, réalisent une véritable *dyspepsie vésiculaire*.

C'est dire que, comme ce fut le cas pour notre malade, le diagnostic d'abord porté est celui de cholécystite lithiasique, que confirme d'ailleurs souvent la coexistence radiologique de calculs vésiculaires.

* * *

Ce qui permet de soupçonner ces formes atypiques de la lithiase cholédocienne, c'est l'observation soigneuse des malades. Dans les cas les plus nets, comme l'était celui de notre femme, le TABLEAU CLINIQUE est constitué par une véritable triade symptomatique, à savoir : *des crises douloureuses de l'hypocondre droit ; des poussées fébriles ; des manifestations discrètes et passagères de rétention biliaire.*

Il convient de faire l'analyse de chacun de ces éléments :

LES PHÉNOMÈNES DOULOUREUX sont d'intensité variable. Parfois violents, à type de colique hépatique, ils sont le plus souvent *atténués*, et, en général, il s'agit de la simple accentuation d'une pesanteur permanente. Ils durent ordinairement plusieurs jours.

Si leur *siège* dans l'hypocondre droit est caractéristique, ils sont loin d'être toujours nettement localisés, et parfois ont un maximum épigastrique ou sus-ombilical.

En général, ils ne s'accompagnent pas de vomissements.

On voit là, en somme, un tableau analogue à celui des coliques vésiculaires décrites par Gilbert.

La RÉACTION THERMIQUE qui accompagne la colique est très particulière et revêt une valeur diagnostique capitale. Elle peut apparaître dès le début des accidents, pendant ou après l'accès douloureux.

C'est essentiellement une ascension subite importante et éphémère de la température. Montant rapidement à 39°, 40° et même 41°, elle redescend presque aussitôt, décrivant ainsi

un V inversé, que l'on sait très spécial à l'infection de la voie biliaire principale ; c'est le *clocher cholédocien*, différent de la petite crise fébrile habituelle à la colique hépatique et de l'élévation thermique, moins accusée, mais plus persistante, qui traduit l'infection vésiculaire. Chez notre malade, ce caractère de la fièvre, bien évocateur, fut surtout net lors de la deuxième et de la quatrième crise.

La POUSSÉE INFECTIEUSE peut être mise en évidence, concurremment avec l'élévation de la température, par la *numération leucocytaire*, qui peut déceler une brusque ascension des polynucléaires à 20, 30 000 éléments.

L'apparition de SIGNES DE RÉTENTION BILIAIRE achève de caractériser la physionomie de ces accidents ; il s'agit, à la vérité, le plus souvent de MANIFESTATIONS TRÈS DISCRÈTES :

L'ictère est toujours de faible intensité. C'est ordinairement une simple accentuation de la légère jaunisse antérieure, ou bien un subictère passager, surtout traduit par une décoloration transitoire et incomplète des matières fécales ainsi que par la diminution du taux des urines qui deviennent plus teintées. Un signe fonctionnel peut parfois attirer l'attention : la survenue du *prurit*, traduisant la rétention saline ; chez notre malade ce symptôme a été particulièrement net lors de sa première crise.

Devant le caractère estompé de la jaunisse, il faut savoir caractériser par des examens plus précis la poussée de rétention de la bile :

Dans les *urines*, l'apparition de pigments et de sels biliaires peut être décelée très exactement, comme l'avait recommandé M. Delbet, en recueillant séparément chaque miction au cours des douze à vingt-quatre heures qui suivent la crise.

Plus précisément, les mesures successives de la *cholémie* et de la *cholalémie* chiffreront les variations de l'ictère sanguin.

Ce que montrent, en effet, aussi bien les signes cliniques que les épreuves biologiques, c'est le *caractère passager*, parfois fugace, de cette rétention biliaire.

Celle-ci est également objectivée, dans les cas nets, par la *variation des dimensions hépatiques*. M. Brulé a beaucoup insisté sur les caractères du foie de stase biliaire, qui augmente de volume et de consistance parallèlement à celle-ci et qui diminue également avec elle. Cette évolution est particulièrement suggestive dans les cas où, comme celui de notre malade, on observe un accroissement de la glande hépatique coïncidant avec l'apparition des signes de rétention de la bile et rétrocédant avec eux.

En dehors de cette constatation essentielle, l'examen physique peut révéler une *douleur provoquée de la région vésiculaire*, parfois une sensibilité plus ou moins nette dans la zone pancréatico-cholédocienne. Quant au cholécyste, lorsqu'il n'est pas sclérosé ou exclu, il peut être distendu ; dans certaines observations, la tuméfaction vésiculaire apparaît seulement au moment de la poussée de rétention biliaire.

Enfin, d'après M. Chiray, la rate, en pareil cas, serait presque toujours augmentée de volume ; il n'en était pas ainsi chez notre malade.

***

La *répétition*, à intervalles irréguliers, de *crises analogues* à celle que nous venons d'envisager, en permettant une analyse sémiologique chaque fois plus avertie, confirme de plus en plus un diagnostic d'abord émis sur le mode hypothétique.

Dans les cas heureux, la visibilité radiologique d'un calcul du cholédoque lève précocement tous les doutes. Mais il est loin d'en être toujours ainsi, comme en témoigne notre observation.

Dès que la probabilité de la lithiase cholédocienne est suffisamment étayée, une seule solution s'impose : l'*intervention chirurgicale*. De même que pour les formes les plus typiques de concrétions de la voie biliaire principale, il est d'un intérêt formel de ne pas différer. *L'état général*, en effet, décline peu à peu, traduit par un amaigrissement progressif et bientôt important. Nous rappelons que notre malade avait perdu 3 kilogrammes en trente jours.

Trop souvent, cependant, l'affection aura été méconnue pendant des semaines, voire plusieurs mois. Il semble que, même dans ces conditions, le PRONOSTIC chirurgical des formes

anictériques de la lithiase cholédocienne ne soit pas trop défavorable : l'hépatite par cholostase n'est pas ici particulièrement à craindre, non plus que les accidents post-opératoires de déplétion biliaire brutale. Néanmoins, il faut toujours redouter l'infection des voies d'excrétion, dont témoigna, dans notre cas, la constatation histologique d'une angiocholite suppurée.

***

Le tableau que nous venons de brosser de la lithiase dissimulée du cholédoque concerne une forme assez complète de l'affection. Mais il en existe des VARIÉTÉS CLINIQUES encore moins caractéristiques où manque un des éléments de la triade symptomatique.

Telles sont les *formes anictériques pures* : l'absence absolue de jaunisse ou de subictère ne permet donc pas de rejeter l'hypothèse de calcul cholédocien.

D'autres évolutions sont *indolores* et caractérisées simplement par des poussées de jaunisse avec hyperthermie.

Certaines, enfin, *exclusivement fébriles*, se traduisent uniquement par des *accès pseudo-palustres*.

***

On voit, en résumé, que le DIAGNOSTIC des concrétions camouflées de la voie principale est toujours difficile. Il faut savoir le soupçonner systématiquement au cours de la lithiase vésiculaire, et l'on ne peut le plus souvent l'affirmer qu'après une période d'observation minutieuse. Parfois même, il ne saurait s'agir que d'une présomption, suffisante, à vrai dire, pour entraîner la sanction opératoire.

L'erreur la plus fréquente consiste à croire à une simple CHOLÉCYSTITE CALCULEUSE, et à méconnaître l'obstacle cholédocien. Les accidents que nous venons d'envisager sont alors interprétés comme une colique hépatique banale, dont le tableau est, en effet, il faut l'avouer, à peu près identique. Les crises douloureuses, le mouvement fébrile et l'accentuation passagère du subictère font partie de la symptomatologie habituelle de ce syndrome bien connu, et cela n'a rien d'étonnant puisque celle-ci traduit le plus souvent l'occlusion transitoire de la voie biliaire principale au cours de la migration calculeuse. Ce sont des nuances sémiologiques qui attirent l'attention sur le syndrome grave que nous étudions : douleurs moins intenses, moins typiques ; au contraire, poussée thermique plus importante ; signes de rétention biliaire cliniquement fugaces ; mais épreuves biologiques traduisant un ictère latent permanent et plaidant en faveur de l'obstruction cholédocienne.

C'est ainsi que, chez notre malade, cholémie et cholalémie étaient parallèlement augmentées. Nous insistons, d'autre part, sur le fait que, malgré l'absence de cholostase clinique, l'élévation de son cholestérol sanguin à $2^{gr},50$ et surtout celle de sa fibrinémie, à 5 et 7 grammes, évoquaient nettement l'occlusion canaliculaire. On a récemment attiré fort justement l'attention sur l'intérêt de ces dosages de la cholestérolémie libre et estérifiée, ainsi que de la fibrinémie, pour la discrimination des ictères par hépatite ou par rétention. Mais, ici, il est intéressant de constater que, même en l'absence de jaunisse caractérisée, on a pu compter sur les indications fournies par ces dosages.

La répétition des crises, la non-constatation de concrétions dans les selles les jours suivants, parfois la visibilité radiologique de l'obstacle cholédocien pourront encore fournir un appoint précieux à ce diagnostic.

Dans certaines circonstances particulières, le problème pourra être encore plus ardu : telle l'éventualité d'un CALCUL DU CHOLÉDOQUE APRÈS CHOLÉCYSTECTOMIE POUR LITHIASE VÉSICULAIRE. Exceptionnellement, il pourra s'agir de sable formé dans les *voies biliaires intra-hépatiques*. Mais, le plus souvent, on sera en présence d'une concrétion cholédocienne méconnue. D'où l'utilité pour le chirurgien de porter systématiquement son attention sur la voie biliaire principale au cours de l'intervention. Si celle-ci a consisté en une cholécystostomie, l'exploration post-opératoire des voies biliaires par *injection de lipiodol* est un procédé non négligeable susceptible de révéler le siège et la nature de l'obstacle canaliculaire.

Mais, en dehors de la lithiase biliaire, certaines HÉPATITES à type d'ictère grave peuvent réaliser des tableaux assez analogues à celui

que nous venons d'envisager : crises douloureuses droites, poussées subictériques, fièvre parfois. Ici le diagnostic est rendu plus facile : *cliniquement*, par les caractères du foie, qui évolue vers l'atrophie et s'oppose ainsi à l'hépatomégalie de stase biliaire ; *biologiquement*, par l'importance des troubles du transit de l'eau, les résultats possibles de l'épreuve de la galactosurie, la diminution du cholestérol estérifié et de la fibrinémie.

***

Il va de soi que le TRAITEMENT de cette variété dissimulée de la lithiase cholédocienne ne diffère pas de celui de ses formes les plus typiques.

Dès que le diagnostic est probable, l'*ablation du calcul*, le *drainage des voies biliaires* sont la seule thérapeutique à envisager ; et c'est bien contre notre gré que la malade dont nous venons de relater l'histoire a perdu, à cause d'une infection intercurrente, les chances de guérison que l'intervention aurait représentées pour elle.

Ceci, une fois de plus, doit nous inciter à penser systématiquement à l'éventualité, au cours des lithiases vésiculaires, d'un obstacle cholédocien latent, et à le dépister le plus précisément et le plus précocement possible.

***

Peut-être devons-nous, pour terminer, répondre plus en détail à la question que nous avons soulevée dès le début. *Comment l'arrêt d'un calcul dans le cholédoque peut-il ne pas entraîner toujours d'ictère ?* Le fait paraît *à priori* d'autant plus paradoxal que ce qu'on trouve le plus souvent dans ces variétés camouflées, ce sont justement de très grosses concrétions solitaires.

Il n'est, pour en trouver l'explication, que de se rappeler que, même dans les aspects ictériques classiques de la lithiase cholédocienne, la jaunisse subit de grosses variations, qui constituent justement son caractère sémiologique particulier. Bien plus, dans ces syndromes complets qui sont bien connus, le tubage duodénal ramène cependant une petite quantité de bile. Il ne s'agit donc pas d'une oblitération totale, s'agirait-il des formes les plus typiques.

Or, dans les livres d'anatomie, on apprend que la voie biliaire principale comprend deux segments : l'un inférieur, dans lequel le cholédoque est plus étroit et surtout inextensible, enserré dans le tissu pancréatique ; l'autre, supérieur, où le canal est libre et plus facilement dilatable.

Lorsque le calcul s'arrête dans cette première portion du conduit excréteur, les parois ne se moulent pas étroitement sur l'obstacle et laissent filtrer la bile en plus ou moins grande quantité. Quand ce segment est suffisamment perméable, surtout lorsqu'il s'agit d'un gros corps étranger, de forme telle que les tuniques du cholédoque ne puissent se mouler étroitement sur lui, l'écoulement de la bile peut persister assez pour que l'ictère n'apparaisse pas. C'est ainsi qu'est réalisée, *mécaniquement* pour ainsi dire, l'éventualité qui nous intéresse.

Mais il ne faut pas oublier que deux éléments peuvent encore intervenir, pour compléter plus ou moins l'obstruction : le *spasme*, et surtout l'*angiocholite*, ces deux facteurs s'associant d'ailleurs en toute vraisemblance.

Nous avons déjà insisté sur l'importance de l'*infection des voies biliaires*. Ce sont ces flambées d'angiocholite qui expliquent les clochers fébriles. Il s'agit, suivant l'expression de Chauffard, d'une « fièvre bilioseptique ».

Et c'est ainsi que la cholédocite et l'élément spasmodique s'ajoutent passagèrement à l'obstacle mécanique et réalisent ces poussées douloureuses, ictériques et thermiques, qui sont le plus souvent les manifestations révélatrices de la forme clinique trop peu connue que nous avons désiré préciser.

***

La *conclusion* de ce simple exposé d'ordre pratique est que la lithiase dissimulée du cholédoque n'est pas une rareté, que cette éventualité doit être toujours présente à l'esprit du clinicien, même au cours d'accidents d'un diagnostic en apparence facile et classique, et que la surveillance armée, en pareil cas, doit être de règle, si l'on veut permettre à l'intervention chirurgicale, seule chance de salut pour le malade, de se produire à temps.

LES ICTÈRES ADDITIONNÉS

PAR

Noël FIESSINGER

Professeur de la clinique médicale à la Faculté de médecine de Paris.

J'ai proposé, en 1936, de dénommer ictères additionnés les ictères hépatiques qui peuvent survenir au cours de l'évolution d'un ictère hémolytique acquis ou congénital. Une notion s'impose donc tout d'abord : celle d'établir la nature hémolytique de l'ictère de base. Ce diagnostic s'appuie sur les caractères cliniques de l'ictère, qui reste jaune pâle avec un fond anémique à matières colorées, avec bilirubinémie dissimulée, indirecte, retardée à la réaction au diazonium d'Hymans Van den Bergh, avec urobilinurie, sans bilirubinurie, sans cholalurie d'une part, et sur les caractères hématiques, anémie avec nombreux réticulocytes et diminution de la résistance globulaire aux solutions chlorurées sodiques d'autre part. L'apparition de la participation hépatique sur cet ictère se traduit par une poussée d'ictère avec bilirubinémie franche, donnant la réaction directe et franche au diazonium, avec bilirubinurie et cholalurie, et des signes hépatiques évidents fonctionnels, douleurs, ou physiques, augmentation de volume du foie et décoloration des matières. Cliniquement, ces ictères sont connus depuis que l'isolement nosographique des ictères hémolytiques a été réalisé. Ce ne sont pas des ictères mixtes, ce ne sont pas des ictères associés, il y a dans le temps un phénomène d'adjonction. C'est pourquoi j'ai proposé, dans une observation publiée par mes élèves R. Dupuy et Engel (1), de les nommer ictères additionnés. Dans ces dernières années, on en a publié d'assez nombreuses observations que l'on peut classer sous trois rubriques qui signalent la raison de l'addition hépatique :

Ictères d'origine lithiasique ;

Ictère d'origine hépatique ;

Ictère de la granulomatose maligne.

1. Ictères d'origine lithiasique. — L'ictère hémolytique congénital, du type Minkovski-Chauffard, du fait de la surcharge en bilirubine de sa bile, peut s'accompagner de calculs vésiculaires noirâtres formés surtout de bilirubinate de chaux. Chauffard et Grigaut, dès 1912, ont insisté sur les caractères spéciaux de cette lithiase pigmentaire. Or cette lithiase peut engendrer des coliques hépatiques et celles-ci s'accompagnent d'une poussée d'ictère rétentionnel de la même façon que s'il s'agissait d'une lithiase cholestérolique. Carnot (2), dans ses leçons, en rapporte un exemple typique :

Un Algérien de quarante-sept ans présenté depuis sa plus tendre enfance un subictère permanent. A l'âge de huit ans, il contracte du paludisme, mais son ictère est antérieur. Les coliques hépatiques commencent pendant son service militaire à vingt-deux ans et s'accompagnent de fièvre, d'une accentuation imposante de l'ictère avec cholurie et décoloration passagère des matières. Vingt ans plus tard, les coliques reparaissent après des périodes très courtes de reprises de douleurs. Après une nouvelle accalmie de six mois en 1931, une crise violente apparaît, avec fièvre, ictère franc, cholurie et décoloration des matières. Ce sujet est opéré par Sénèque le 19 décembre 1931, qui lui retire une vésicule avec 38 calculs bilirubiniques purs. Or ce malade était incontestablement atteint d'ictère hémolytique : ictère acholurique splénomégalique, fragilité globulaire, réticulocytose et anémie légère permanente.

V. Pauchet et A. Bécart (3) rapportent une observation semblable.

L'observation du malade de mon service qu'ont publiée R. Dupuy et M. Engel se rapporte à un sujet de cinquante-cinq ans. C'est vers la treizième année que l'on découvre la teinte jaune de ses téguments. Cet état dure jusque vers l'âge de trente ans. A ce moment, éclatent à huit jours d'intervalle deux crises douloureuses d'une durée de deux à trois heures chacune, et qui s'accompagnent d'une augmentation passagère de l'ictère avec urines colorées. Alors s'intercalent vingt-cinq années sans douleurs avec persistance du subictère. Puis, en août 1935, apparaît une violente colique à reprise, l'ictère s'accentue rapidement, les urines sont presque noires, les selles

(1) DUPUY (R.) et ENGEL (M.), Sur un cas d'« ictère additionné » (*Le Sang*, n° 1, 1937, t. II, p. 22).

(2) CARNOT (P.), *Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu*, deuxième série, 1935, p. 339.

(3) PAUCHET (V.) et BÉCART (A.), Poussées d'ictère par rétention au cours d'une splénomégalie hémolytique (*Le Sang*, t. V, 1932, p. 556).

se décolorent. Le foie augmente de volume. Une nouvelle colique le 15 octobre 1935, puis en février 1936, puis enfin une quatrième le 25 mars 1936, qui dure douze heures et s'accompagne d'un ictère foncé avec tout son cortège.

Je passe sur les autres signes et en particulier sur l'existence chez ce malade d'une goutte articulaire à manifestations espacées, pour insister sur les signes hématiques qu'il présentait. Il s'agit d'un ictère hémolytique ancien avec réticulocytose (20 p. 100) et diminution de la résistance globulaire.

Mais nos recherches prennent un intérêt particulier dans le dosage que nous avons pratiqué, avec notre collaborateur G. Bardos, de la bilirubine directe et indirecte.

Varela Fuentes et Récarte (1) avaient rapporté une technique qui permettait le dosage comparé de ces deux bilirubines. Quand, en effet, le sang contient de la bilirubine directe ou franche, celle que nous nous entendons à considérer comme une bilirubine hépatique, il est en effet excessivement difficile de dépister l'existence de cette bilirubine indirecte que nous avons dénommée dissimulée, pour la raison qu'il faut en obtenir la libération par l'action de l'alcool.

Varela Fuentes a recours, pour le dosage de la bilirubine dissimulée, à une extraction chloroformique. Nous avons, avec Bardos (2), utilisé cette technique avec évaluation photométrique au photomètre de Vernes, Bricq et Yvon. La bilirubine totale et la bilirubine dissimulée étant ainsi connues, il était facile par soustraction de calculer la bilirubine directe ou franche. L'opposition entre l'ictère hémolytique et l'ictère rétentionnel est absolue, comme le prouve le tableau I.

TABLEAU I

	BILIRUBINÉMIE par milligr. et par litre.			
	Totale.	Indirecte.	Directe.	Directe / Indirecte
Ictères hémolytiques :				
M., 14 mai 1936	27,3	21,4	5,9	0,59
T., 22 — —	9	5,3	3,7	0,7
Ictères rétentionnels :				
B. Calcul du cholédoque				
4 mai 1936..........	110	21,6	88,4	4
5 — —	110	28,8	81,2	3
D. Cancer du pancréas				
6 mai 1936..........	65,6	11,1	54,5	5

On voit donc qu'avec cette méthode « il s'agit donc non d'une spécificité bilirubinique, mais d'une dominante proportionnelle ». Quand l'ictère s'additionne, la bilirubine directe franche augmente par rapport à la bilirubine indirecte dissimulée. Dans l'observation de Dupuy et Engel, on assiste à l'oscillation du rapport, mais dans un étage inférieur pour la bilirubine franche :

TABLEAU II

	BILIRUBINÉMIE par milligr. et par litre.			
	Totale.	Indirecte.	Directe.	Directe / Indirecte
7 mai 1936............	31,2	22,8	8,4	0,37
8 — —	33,2	21	12,2	0,58
14 — —	27,2	21,4	5,9	0,29
15 — —	26,6	22,5	4,1	0,18

B. Varela Fuentes et R. Canzani (3) rapportent une observation analogue d'ictère additionné chez un ictère hémolytique compliqué de coliques hépatiques avec infection vésiculaire, dont nous extrayons les renseignements suivants :

TABLEAU III

	BILIRUBINÉMIE par milligr. et par litre.			
	Totale.	Indirecte.	Directe.	Directe / Indirecte
Mlle I. de S..., 46 ans :				
Avant les coliques	88	88	0	
Après — —	148	108	40	0,37

(1) VARELA FUENTES et RÉCARTE, Nouvelle technique pour le dosage séparé des deux bilirubines directe et indirecte des sérums ictériques (*C. R. Ass. de la Soc. de biologie*, t. CXVI, 1934, p. 119).

(2) FIESSINGER (N.) et BARDOS (G.), La bilirubinurie dissimulée ou indirecte et la bilirubinurie franche ou directe en pathologie hépatique (*Le Sang*, t. X, n° 8, 1936, p. 912).

(3) VARELA FUENTES (B.) et CANZANI (R.), La bilirubinurie dans les ictères hémolytiques. L'« ictère additionné » et la « diazo-réaction jaune » (*Soc. française d'hématologie*, s. du 5 juillet 1939; — *Le Sang*, t. XIII, n° 8, 1939, p. 912).

Ces faits prouvent que la clinique permet d'affirmer qu'un ictère hémolytique congénital peut faire sous l'effet de coliques calculeuses un ictère rétentionnel banal, où la bile d'origine hépatique s'ajoute dans la circulation à la bilirubine d'origine splénique.

2. **Ictère d'origine hépatique.** — De la même façon, au cours d'un ictère hémolytique, une atteinte du foie peut être cause d'un ictère additionné. Dans deux cas, Eppinger (1) observe l'adjonction passagère à un ictère hémolytique d'un ictère catarrhal. Varela Fuentes et Canzani signalent un cas d'ictère additionné dû à une hépatite aiguë au cours d'une pneumopathie aiguë et un ictère hémolytique qui, à deux reprises séparées de cinq ans, fit, semble-t-il, une hépatite transitoire avec tous les caractères d'une hépatite dégénérative.

3. **Ictère de la granulomatose maligne.** — On sait que, dans les anémies de Biermer, il n'est pas rare d'observer sinon un ictère, du moins un subictère.

Chauffard et Læderich ont parfaitement décrit ces formes ictériques de l'anémie pernicieuse progressive. Mais on n'a pas signalé dans l'anémie pernicieuse l'intervention d'un facteur hépatique secondaire, malgré que, souvent, à la période terminale, cette anémie puisse se compliquer d'une hépatite graisseuse.

Il en est autrement de la maladie de Hodgkin qui, elle, peut s'accompagner à la fois d'un ictère par hémolyse et d'un ictère d'origine hépatique déterminé secondairement, soit par une métastase ganglionnaire du hile, soit par une altération même du parenchyme hépatique.

Récemment, M. Loeper et G. Lebret (2) ont rapporté une intéressante observation, chez un sujet de cinquante-huit ans, de granulomatose maligne compliquée, vingt-cinq jours avant la mort, par un ictère franc. La cause de cet ictère hépatique résidait dans une infiltration à la fois granulomateuse et tuberculeuse granulique. Les documents manquent pour savoir si cet ictère rentrait dans le groupe des ictères additionnés, mais tout plaide en faveur de cette manière de voir, en raison de l'anémie antérieure.

J'ai récemment, avec Michel Gaultier et Michel Lamotte (3), rapporté l'observation d'une granulomatose maligne compliquée de dégénérescence amyloïde diffuse à prédominance hépatique qui s'accompagne nettement d'un ictère additionné. Le teint, au début, était pâle et subictérique. L'anémie était profonde, comme le prouve l'hémogramme :

Globules rouges, 830 000 ; hémoglobine, 30 p. 100. Valeur globulaire : 1,8 ;

Leucocytes, 14,320. Pourcentage : polynucléaires neutrophiles, 62 ; polynucléaires éosinophiles, 0 ; lymphocytes, 6 ; gros lymphocytes, 25 ; monocytes, 7.

Le myélogramme n'enregistrait aucune régénérescence érythro- ou myéloblastique.

La résistance globulaire est nettement diminuée : hémolyse initiale, 5 ; hémolyse totale, 3,80 ;

Réticulocytes, 6 p. 100.

Les urines contiennent des pigments biliaires et de l'urobiline, avec une réaction de Hay négative.

L'étude de la bilirubinémie au diazonium permettait de doser : bilirubine dissimulée, 36 milligrammes ; bilirubine franche, 60 milligrammes.

Ce syndrome est donc complexe, à l'anémie ictérigène se joint une hépatite ictérigène.

Les signes d'insuffisance hépatique étaient manifestes :

Rose bengale, 2,55 ;

Cholestérol total, 0,70 (libre, 0,44 ; estérifié, 0,26) ;

Lipides totaux : 4,20 ;

Protides : sérine, 25 ; globuline, 23,70 ; $\frac{S}{G} = 0,88$.

Les concentrations galactosuriques fractionnées étaient par contre normales, comme il est de règle au cours des anémies profondes.

On voit dans la complexité de ces analyses se combiner les signes d'ictère hémolytique à ceux d'un ictère hépatique.

(1) EPPINGER (H.), *Leberkrankheiten*, Springer, Vienne, 106-301.

(2) LOEPER (M.) et LEBRET (G.), Association de tubercules et d'infiltration granulomateuse dans le foie d'une maladie de Hodgkin terminée par un ictère (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, s. du 16 août 1940, 56e année, p. 492).

(3) FIESSINGER (Noël), GAULTIER (M.) et LAMOTTE (M.), Lymphogranulomatose maligne avec anémie et ictère hémolytique et hépatique terminal. Dégénérescence amyloïde diffuse à prédominance hépatique (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, s. du 17 janvier 1941).

L'étude du foie retiré par biopsie à l'aiguille et recueilli à l'autopsie nous montra les raisons de cet ictère hépatique. Sauf quelques cellules relativement indemnes, autour des espaces portes, presque toutes les travées étaient écrasées par une infiltration amyloïde des sinusoïdes sanguins, au point de ne laisser que quelques débris granuleux où l'on devinait plus qu'on le voyait le dernier vestige des cellules hépatiques. Il en résultait que les cellules hépatiques centro-lobulaires, moins écrasées, étaient infiltrées de pigment biliaire et se trouvaient séparées par de nombreuses figures de cholo-thrombose microscopique. Secondairement, la dégénérescence amyloïde médiolobulaire avait créé un véritable ictère rétentionnel de la travée, et, de cette façon, l'ictère hémolytique se trouvait compliqué d'un ictère hépatique.

Le *diagnostic* de ces ictères additionnés n'est pas toujours facile. Il est simple quand un ictère hémolytique se complique de coliques hépatiques. Il devient des plus délicat quand on doit discriminer au même moment ce qui appartient à l'ictère hémolytique et à l'ictère hépatique. Et je ne saurais mieux en résumer les arguments que dans cette phrase parfaitement concise de B. Varela-Fuentes et R. Canzani : « On évitera l'erreur de méconnaître un ictère hémolytique chronique caché par un ictère mécanique additionné, pourvu que devant tout ictère avec splénomégalie, malgré l'apparition de la diazo-réaction directe immédiate dans le sérum et de la bilirubinurie, l'on procède systématiquement à l'investigation de la résistance globulaire et à l'étude minutieuse de l'anémie concomitante. »

ACTUALITÉS MÉDICALES

Épidémie d'encéphalite de Saint-Louis de 1937.

ANDREW B. JONES et GEORGE S. BOZALIS (*The Journal of the Missouri State Medical Association*, vol. XXXVII, nº 1, janvier 1940, p. 5) ont réexaminé les survivants de l'épidémie d'encéphalite traités à l'hôpital des contagieux durant l'été et la fin de 1937. Sur un nombre total de 134 cas, 30 moururent à l'hôpital et, sur les 104 restants, 77 purent être revus.

Sur ces 77 malades, 59 (soit 76, 6 p. 100) sont complètement guéris ; 18 (soit 23,4 p. 100) incriminent ou présentent quelques séquelles, mais ont tous repris leur ancienne occupation. Parmi ceux-ci, deux enfants ont une atrophie d'un ou plusieurs groupes musculaires, mais c'est incontestablement par erreur que le diagnostic d'encéphalite épidémique fut porté chez eux. La proportion des cas avec séquelles tombe donc à 21 p. 100, avec 12 malades atteints de séquelles organiques nettes.

L'attention est attirée sur la nature variée des troubles et des signes résiduels ; ceux-ci sont en relation avec les signes et symptômes de la phase aiguë de la maladie. Contrairement aux conclusions des études de Bredeck et de Hempelmann sur l'épidémie de Saint-Louis de 1933, l'existence de séquelles ne s'explique pas par l'âge des sujets qui en sont porteurs : le plus grand nombre en a été observé chez des sujets de moins de cinquante ans.

FÉLIX-PIERRE MERKLEN.

Le traitement des porteurs de bacilles typhiques par le tétraiode.

On sait la difficulté que peut présenter dans certains cas la désinfection des porteurs de bacilles typhiques ou paratyphiques ; de tels sujets peuvent cependant constituer, comme le prouvent des exemples classiques, un danger permanent. Bien des méthodes ont été préconisées dans ce but qui se sont révélées inefficaces. On en est arrivé à considérer que, dans la plupart des cas, il fallait en venir à la cholécystectomie, qui s'est montrée efficace dans 75 p. 100 des cas ; mais on comprend qu'on hésite à pratiquer chez un sujet sain une telle intervention.

W. SAPHIR et K. M. HOWELL (*The Journ. of the Americ. med. Assoc.*, 18 mai 1940) préconisent l'emploi de l'iodophtaléine soluble, qui n'est autre que le tétraiode, couramment utilisé pour l'étude radiologique des voies biliaires ; ce composé a en effet la particularité de s'éliminer par les voies biliaires, qui constituent le principal gîte des bacilles typhiques. Ce médicament avait déjà été utilisé par Onodera, Mucakawa et Liu avec des résultats inconstants, vraisemblablement du fait que l'iodophtaléine était administrée par voie intraveineuse et seulement une ou deux fois. Les auteurs préconisent, au contraire, la voie digestive à la dose de 4 grammes par jour et l'administration répétée du colorant. Ils ont essayé ce traitement chez une malade qui avait résisté à tous les traitements médicaux, y compris le traitement sulfamidé, et ont obtenu, dès la première ingestion du médicament, la disparition complète des bacilles ; ceux-ci ne sont pas réapparus après une période de sept mois. Par contre, une étude bactériologique n'a pas montré d'action bactéricide nette *in vitro* de l'iodophtaléine ; il est donc difficile d'expliquer son action. Une observation sur une plus large échelle serait d'ailleurs nécessaire pour affirmer l'efficacité de cette intéressante méthode.

JEAN LEREBOULLET.

Le traitement des troubles circulatoires périphériques par la prostigmine.

Nombreux sont les antispasmodiques qui ont été utilisés dans le traitement des troubles circulatoires

périphériques ; les plus couramment employés sont l'acétylcholine, le chlorure d'acétyl-β-méthylcholine, les dérivés de la théobromine et la papavérine. Mais, pour S. PERLOW (*The Journ. of the americ. med. Assoc.*, 18 mai 1940), l'action de l'acétylcholine et de l'acétyl-β-méthylcholine est transitoire ; ce dernier corps, s'il est administré par voie parentérale, peut être dangereux ; l'ionisation n'a pas donné de résultats satisfaisants. Les dérivés théobromiques n'ont pas eu, entre les mains de l'auteur, d'action bien nette. Quant à la papavérine, très active dans les spasmes aigus comme celui que détermine l'ergotisme, elle a peu d'action dans les spasmes vasculaires chroniques. Enfin les méthodes chirurgicales agissant sur le sympathique, sont des procédés radicaux réservés à un certain nombre de cas.

Les vaisseaux sanguins périphériques sont innervés par deux séries de nerfs antagonistes : le sympathique vaso-constricteur et le parasympathique vasodilatateur ; ces nerfs semblent agir par l'intermédiaire d'un médiateur chimique, adrénaline dans le cas du sympathique, choline dans le cas du parasympathique. Des travaux récents ont montré qu'une choline-estérase inhibait normalement l'action de la substance cholinergique et rendait ainsi intermittente l'action du parasympathique ; il ne semble pas exister d'antagoniste analogue pour l'adrénaline. La physostigmine, comme l'acétylcholine, augmentent les propriétés stimulantes du parasympathique ; cette action semble due à l'inhibition de la choline-estérase ; la neutralisation de cette substance permet l'action normale des substances cholinergiques parasympathiques. Or nous possédons en la prostigmine une substance qui possède les propriétés pharmacodynamiques de la physostigmine et semble même plus active sur la choline-estérase. C'est à cette propriété qu'on doit son emploi dans l'atonie intestinale post-opératoire.

C'est cette action vaso-dilatatrice théorique qui a conduit l'auteur à étudier l'action de la prostigmine dans les spasmes vasculaires. Il l'a essayée dans 31 cas de troubles circulatoires périphériques et dit en avoir obtenu d'excellents résultats. Sur 11 cas de thrombo-angéite oblitérante, il a obtenu une amélioration de la distance parcourue à la marche et une élévation de la température cutanée dans 7 cas. Sur 4 cas d'artériosclérose, il n'a observé d'amélioration que dans un cas. Sur 9 cas de syndrome de Raynaud, il a obtenu une disparition complète des attaques dans 5 cas légers, une légère amélioration dans un cas, pas d'amélioration dans 3 cas sévères malgré des doses élevées allant jusqu'à 30 milligrammes trois fois par jour. Dans un cas, des crises d'angines de poitrine associées ont cédé remarquablement à la médication. Sur 5 cas d'acrocyanose, l'amélioration a été complète dans un cas, incomplète dans 3 cas. Dans un cas d'oblitération iliaque aiguë d'origine embolique, l'amélioration fut partielle ; dans un cas de thrombose aiguë des deux fémorales, elle fut, au contraire, extrêmement nette, et la gangrène ne fut que parcellaire. Les doses tolérées sans crampes intestinales ont été de 40 à 60 milligrammes par voie buccale. Dans les cas où ces crampes sont apparues, un granulé de 6/10 de milligramme d'atropine suffit à les faire disparaître. L'injection sous-cutanée de 0mgr,5 de prostigmine produit un effet plus accentué et plus prolongé que l'administration par voie buccale.

JEAN LEREBOULLET.

Traitement de la myasthénie par implantation de boulettes d'acétate de désoxycorticostérone.

L'étiologie de la myasthénie reste très obscure. Néanmoins l'importance de l'asthénie, qui s'apparente à celle de la maladie d'Addison, a bien souvent fait incriminer un facteur surrénal. C'est cette idée qui a conduit R. G. MOEHLIG (*The Journ. of the Americ. Med. Assoc.*, 13 juillet 1940) à tenter dans un cas grave de myasthénie un traitement par l'hormone surrénale synthétique. Il s'agissait d'un médecin de trente-deux ans qui présentait un syndrome myasthénique grave avec troubles bulbaires importants. Ce malade, incapable du moindre effort, présentait un ptosis bilatéral, de gros troubles de la déglutition, des troubles de la parole et même des troubles respiratoires inquiétants. Il présentait, en outre, une sécheresse de la peau et des muqueuses que l'auteur considère comme une preuve du rôle de l'hypophyse dans la myasthénie (il échafaude même, à ce sujet, une théorie hypophysaire très discutable de la myasthénie).

Le traitement par l'acétate de désoxycorticostérone, à la dose de 5 milligrammes, puis de 10 milligrammes par jour, par voie sous cutanée, eut déjà un résultat remarquable ; en huit jours, l'affection était stabilisée ; les quinze jours suivants, on constatait une amélioration nette et progressive, mais l'action de ces injections ne parut être que transitoire. L'auteur pratiqua alors l'implantation de 3 boulettes de 150 milligrammes chacune. Cinq jours après cette intervention, l'amélioration s'accentua brusquement ; cette évolution favorable se poursuivit jusqu'à la guérison complète, qui se maintenait neuf mois après l'intervention. Le malade a repris son activité médicale et a regagné le poids perdu ; la sécheresse de la peau elle-même a disparu.

Il s'agit là d'un résultat fort encourageant ; mais de nouvelles expériences sont nécessaires avant de conclure à l'efficacité de cette méthode.

JEAN LEREBOULLET.

Le traitement cuprique des anémies par carence alimentaire chez le nourrisson.

LESNÉ et BRISKAS insistent sur le fait que l'on rencontre le plus souvent les anémies par carence chez les prématurés, les hypotrophiques, les sujets atteints de gastro-entérite, et ceux chez qui le régime lacté a été trop longtemps prolongé. Dans tous ces cas, il y a carence de fer et de cuivre, que les réserves aient été faibles à la naissance ou qu'elles aient été usées. Les laits de vache et de chèvre contiennent une quantité de cuivre qui est de 9 à 21 milligrammes par litre en hiver et de 17 à 50 milligrammes au printemps. Le lait de femme contient de 75 à 123 milligrammes par litre : ceci explique qu'un appauvrissement puisse rapidement intervenir chez le nourrisson. Le traitement consiste à donner un régime équilibré et une potion contenant du cuivre et du fer. (*Nona Revista Medicala*, Union médicale franco-roumaine, 11e année, no 10, p. 10, février 1940). M. DÉROT.

Le Gérant : Dr ANDRÉ ROUX-DESSARPS. 5193-39. — Imprimé en France, à l'Imprimerie CRÉTÉ, CORBEIL.

REVUE GÉNÉRALE

SCIATIQUE ET CHIRURGIE OU LA MISE AU TOMBEAU DE LA SCIATIQUE ESSENTIELLE, DITE « RHUMATISMALE »

PAR

Alain MOUCHET
Chirurgien des hôpitaux de Paris.

Plus nos connaissances médicales s'accroissent, plus le qualificatif d'« essentiel » tend à disparaître de la nosologie. S'il était un syndrome qui, aux yeux de tous les médecins, paraissait reposer sur de solides assises, c'était bien celui de la sciatique essentielle, que, faute de mieux, l'on baptisait « rhumatismale ».

Or voici que tout est remis en question par des travaux récents et que, d'outre-Atlantique, nous arrive une donnée d'apparence révolutionnaire : *la sciatique dite essentielle* serait en réalité, dans l'immense majorité des cas, *due à une hernie intrarachidienne du « nucleus pulposus » au niveau d'un des derniers disques intervertébraux lombaires.*

A l'appui de cette audacieuse affirmation les neuro-chirurgiens nord-américains nous apportent des statistiques massives de sciatiques opérées et guéries par ablation du fragment discal compresseur : c'est ainsi que Grafton Love et Maurice N. Walsh peuvent faire état de 500 cas de protrusion intraspinale du disque intervertébral traités par laminectomie à la clinique Mayo, en quelques années.

Le sujet semble passionner nos confrères américains qui y ont consacré force publications. Nous retiendrons surtout une série d'articles parus récemment dans le numéro de mars 1940 de *Archives of Surgery.*

Si Middleton et Teacher (de Glascow) ont décrit en 1911 le premier cas indiscutable de rupture traumatique d'un disque intervertébral, c'est à Byron Stookey (de New-York) que revient le mérite d'avoir, le premier, isolé du cadre des tumeurs intrarachidiennes des néoformations provenant du disque et décrites jusqu'à lui comme fibro-chondromes, ecchondroses, etc...

Par la suite, les observations se sont multipliées : on a opéré et enlevé à tous les étages du rachis des hernies nucléaires postérieures qui, en raison de leur volume ou de leur siège, entraînaient des phénomènes de compression de la moelle ou des racines.

A l'étranger, les noms de Elsberg, Stookey, Dandy, Barr Mixter, Adson Spurling, Love, Hawk, Grant, von Pechy ; en France, ceux d'Alajouanine, Petit-Dutaillis, Robineau se placent en tête de ces publications.

Rappelons les travaux d'ensemble sur la pathologie du disque intervertébral de Schmorl et de ses élèves Junghanns et Andrae, de Mauric (1), Calvé et Galland (2).

En Belgique, Glorieux (3) a consacré à la hernie postérieure du ménisque intervertébral un très bel ouvrage doté d'une riche iconographie, où il insiste sur la probabilité, dans bon nombre de cas de sciatiques rhumatismales, d'une origine discale.

Nous citerons, en France, à côté de la thèse de Momon (4), la revue générale de Bergouignan et Caillon (5), et un article récent de de Sèze, intitulé « Sciatique banale et disques lombo-sacrés » (6).

Tout dernièrement, enfin, M. le professeur Baudouin consacrait un très intéressant travail à l'étude de la nature et du traitement des sciatiques (7).

Il est bon dès maintenant de signaler que nous avons utilisé et que nous continuerons, dans le cours de cet article, à utiliser indifféremment les termes de « rupture du disque », « hernie nucléaire postérieure », « hernie nucléaire intrarachidienne », « hernie postérieure du ménisque intervertébral », « protrusion du disque » ; car si, en règle, le nodule fibro-cartilagineux hernié dans le canal rachidien est constitué par le *nucleus pulposus*, c'est-à-dire par le noyau gélatineux inclus dans le disque, il est des cas où l'agent compresseur est représenté par le disque rompu au niveau de son bord postérieur, sans que la substance nucléaire ait quitté son logement.

***

La pathogénie discale actuellement en vedette

(1) Le disque intervertébral (*Thèse de Paris*, 1933).

(2) Le *nucleus pulposus* intervertébral (*Presse médicale*, 1930, nº 31, p. 520).

(3) *La hernie postérieure du ménisque intervertébral* (1 vol., Masson, 1937).

(4) MOMON, Le disque intervertébral dans les sciatiques (*Thèse de Paris*, juillet 1939).

(5) Une étiologie peu connue des névralgies sciatiques : la hernie postérieure des disques intervertébraux lombaires (*Gazette des hôpitaux*, 1939, nº 24, p. 409, et nº 26, p. 441).

(6) Sciatique banale et disques lombo-sacrés (*Presse médicale*, 5-8 juin 1940).

(7) A. BAUDOUIN, Les sciatiques. Leur nature et leur traitement (*Progrès médical*, 68e année, nos 51-52, 21 décembre 1940, p. 535-543).

a été précédée par ce que nous appellerons la *théorie vertébrale de la sciatique.* Il y a quelques années, lorsque l'examen complet d'un sciatalgique n'avait pas permis de déceler une cause à l'origine des phénomènes douloureux (cause *médicale :* syphilis, blennorragie, goutte, ou cause *chirurgicale :* compression ou irritation du nerf sur son trajet pelvien, fessier, crural, jambier, ou bien compression *radiculaire :* par Pott, spondylite aiguë, métastase rachidienne, etc...), on recherchait — et les orthopédistes en avaient montré tout l'intérêt — les anomalies osseuses si fréquentes dans la région lombo-sacrée. Putti avait eu le mérite de dire avec force que la majorité des sciatiques étaient d'origine vertébrale ; il avait insisté sur la nécessité d'obtenir d'excellents clichés de la région lombo-sacrée, pris en diverses positions (examinés au besoin à la loupe) pour déceler l'arthrite apophysaire responsable, disait-il, de beaucoup de sciatiques.

Plus encore peut-être que l'arthrite apophysaire, les anomalies osseuses avaient retenu depuis longtemps l'attention des orthopédistes. Des phénomènes douloureux inexpliqués pouvaient bien souvent, à la lecture des clichés, être rattachés à un spina-bifida occulta, à une spondylolyse, à un spondylolisthésis, à un sacrum basculé (hiérolisthésis, sacrolisthésis), à une sacralisation de la Ve lombaire, à un écrasement du disque lombo-sacré, et, c'est justice de le reconnaître, un traitement orthopédique judicieux (plâtre, appareil, greffe d'Albee, etc...) amenait souvent la disparition des phénomènes douloureux.

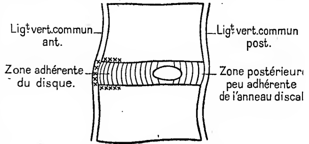
Mais il n'était pas rare d'observer des échecs que l'on avait tendance à mettre sur le compte de l'état psychique du malade et, par ailleurs, le mécanisme de la douleur était bien souvent sujet à controverses : rappelons quels flots d'encre a fait couler la question de la sacralisation douloureuse !

De toute évidence, les anomalies vertébrales ne peuvent, à elles seules, expliquer toutes les sciatiques. Car les déformations congénitales ou acquises des dernières pièces vertébrales sont couramment rencontrées, si couramment que l'on peut s'étonner que la sciatique ne soit pas plus répandue. « Elle devrait être un véritable fléau pour l'espèce qui a eu l'orgueil, en dépit d'une anatomie encore mal adaptée, de marcher debout » (Rœderer). Il faut donc chercher ailleurs.

Nouvelle venue, la théorie de la sciatique par lésion du disque est des plus séduisantes, et elle semble appelée au plus brillant avenir.

Il est de la plus haute importance, croyons-nous, de faire connaître les caractères cliniques et les problèmes thérapeutiques que posent ces sciatiques par lésion du disque, sans compter l'aspect médico-légal qu'elles revêtent. Il serait vain de souligner le gain de temps et d'argent réalisé par un diagnostic étiologique exact suivi d'une thérapeutique rationnelle.

Nous rappellerons rapidement les quelques notions anatomiques indispensables. Dans le disque intervertébral constitué de tissu fibro-élastique, se trouve enchâssé un noyau, le *nucleus pulposus,* vestige de la chorde dorsale de l'embryon. Le nucléus est sous pression et réalise entre les deux vertèbres adjacentes une véritable rotule mécanique. C'est par le nucléus que se transmettent les forces de gravité. Point essentiel, les mouvements de flexion-extension ainsi que d'inclinaison latérale ont pour axe le



Disque intervertébral (fig. 1).

Noter la situation postérieure du nucléus pulposus ; les adhérences de l'anneau fibreux aux épiphyses dans leur partie antérieure et au ligament vertébral commun antérieur ; la partie postérieure du disque, au contraire, moins épaisse, n'adhère que très peu au ligament vertébral commun postérieur.

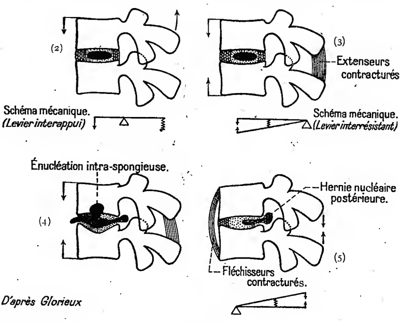
nucléus (fig. 1). Dans ces mouvements le nucléus conserve invariablement sa hauteur, tandis que le disque se pince alternativement en avant puis en arrière. Le nucléus n'est pas exactement au centre du disque : il est *légèrement en arrière.* Le disque adhère fortement en avant aux faces et aux bords des vertèbres sus et sous-jacentes ainsi qu'au ligament vertébral commun antérieur ; au contraire, l'anneau fibreux est moins épais dans sa partie postérieure et n'adhère que très peu au ligament vertébral commun postérieur. Ces dispositions anatomiques expliquent la fréquence relative des écrasements de la partie postérieure du disque avec issue du noyau gélatineux vers le canal rachidien.

Le mécanisme de la rupture du disque (avec ou sans issue de son contenu nucléaire) se comprend aisément.

Lorsqu'une force de flexion ou d'extension vient à agir sur une colonne vertébrale dont les muscles antagonistes sont contracturés, le mou-

vement ne peut plus s'exécuter, le nucléus se trouve coincé entre les murs de sa prison et, comme le dit Glorieux : « Il ne peut fuir qu'en défonçant une des parois. »

Mieux qu'un long discours, les schémas ci-joints (fig. 2, 3, 4, 5) montrent le mécanisme de ces protrusions nucléaires. L'énucléation du noyau gélatineux peut se faire soit vers le corps vertébral (hernie intraspongieuse (schéma 4), soit à travers la partie antérieure du disque (cas exceptionnel et sans intérêt pratique), soit à travers la paroi postérieure du disque vers le



Figures 2, 3, 4, 5.

canal rachidien (schéma 5). Dans cette dernière éventualité se trouve constituée la *hernie nucléaire postérieure* (*intrarachidienne*) qui va retenir toute notre attention.

Cette rupture du disque est favorisée par les altérations anatomiques de l'anneau fibreux : le disque est une formation non vascularisée et qui commence très tôt sa sénilité histologique. Dès l'âge de trente à trente-cinq ans, le disque perd sa souplesse, son élasticité, et devient ainsi plus fragile. Ces lésions de dégénérescence expliquent que des traumatismes, parfois insignifiants mais répétés, soient capables d'altérer le disque, de l'écraser, de le rompre.

La rupture du disque peut se produire au niveau de n'importe quel disque : elle est en général unique : parfois plusieurs disques présentent des hernies nucléaires (10 p. 100 des cas, d'après Love).

Dans l'immense majorité des cas (96 p. 100 des 500 opérés de Love et Walsh) c'est la *région lombaire* qui en est le siège. Et c'est la *charnière lombo-sacrée* antérieure constituée par les disques L 4-L 5 et L 5-S 1, point faible de la charpente humaine chez l'homme debout, qui est le siège de prédilection de la rupture du disque.

Les deux derniers disques lombaires, dans toutes les statistiques, fournissent en effet la majorité des hernies nucléaires. Spurling et Grantham notent que la protrusion siégeait, chez leurs malades, 51 fois sur le disque L 5-S 1 : 39 fois sur le disque L 4-L 5, 1 fois sur chacun de ces disques et enfin 1 fois seulement le disque L 3-L 4 était atteint. Au total, dans 99 p. 100 des cas, les deux derniers disques étaient le siège de la rupture.

Nous connaissons par les travaux de Schmörl l'aspect des « nodules fibro-cartilagineux » tels qu'on les trouve sur les pièces d'autopsie. Mais il est plus intéressant de les décrire tels que les neuro-chirurgiens les trouvent après laminectomie.

La hernie nucléaire fait saillie à la face postérieure du disque intervertébral sous le ligament vertébral commun postérieur qu'elle soulève. D'habitude, en raison de l'épaisseur plus grande du ligament vertébral sur la ligne médiane, le nucléus se trouve en situation latérale : toutefois il n'est pas exceptionnel de voir des protrusions du disque sur la ligne médiane (fig. 6).

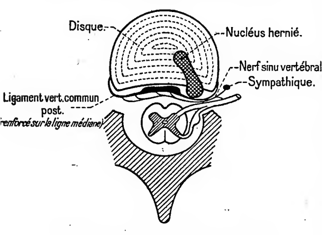
Le nodule est le plus souvent de faible taille, mesurant 1 à 2 centimètres de long, 1 centimètre de large et rarement plus de 0^{cm},5 à 1 centimètre

d'épaisseur. Il peut être beaucoup plus petit, ce qui explique qu'il ait pu échapper à des chirurgiens non avertis.

Le nodule, composé de cellules de la chorde en involution et de cellules cartilagineuses, peut, en raison de sa fixité et de sa dureté (qui va de celle du cartilage jusqu'à celle de l'os), devenir une cause grave de compression radiculaire.

Habituellement, il faut l'exciser au bistouri ou à la curette : il peut être nécessaire de trancher en plein disque pour enlever le nodule en totalité avec sa base d'implantation.

A noter que le nucléus hernié est, nous l'avons



Coupe horizontale du rachis (passant au niveau du segment dorsal (fig. 6).

La coupe horizontale passe par le disque. Noter la position latérale de la hernie nucléaire (au niveau de la partie faible du ligament vertébral commun postérieur). Le nerf sinu vertébral qui innerve ligament et disque est représenté tout à fait schématiquement C'est lui qui transmet les impressions sensitives venues de ces organes. On notera la proximité des racines qui, en cas de protrusion volumineuse et très latérale, peuvent être comprimées dans le trou de conjugaison.

dit, recouvert par le ligament vertébral commun postérieur : mais celui-ci est, en général, très mince au point où il recouvre le nodule ; parfois même le nodule fait saillie à travers une boutonnière du ligament.

Cet aspect anatomique du nucléus hernié est celui que l'on trouve à l'intervention dans les sciatiques graves : mais à côté de cette lésion définitive, fixée, prennent place certainement des états anatomiques intermédiaires auxquels se superposent des tableaux cliniques différents.

Avec de Sèze, nous pouvons schématiser les dégâts subis par le disque de la façon suivante :

1° Il existe des lésions bénignes du disque, écrasement partiel, avec légère protrusion postérieure : le ligament vertébral commun postérieur et les disques sont riches en terminaisons nerveuses sensitives (nerf sinu-vertébral) qui expliquent la douleur et la contracture réflexe observée en clinique. C'est l'*entorse vertébrale*, le *lumbago traumatique* que le simple repos au lit guérit. Notons que certaines de ces entorses vertébrales entraînent de véritables scolioses sciatiques qui peuvent être de longue durée, mais qu'un redressement orthopédique doit guérir très simplement (R. Ducroquet) (1) ;

2° La lésion du disque se réduit à un déplacement peu important du disque, mais qui se reproduit de temps à autre. En clinique, cette variété anatomique de lésion discale correspondrait, semble-t-il, à ces sciatiques récidivantes où les crises douloureuses réapparaissent après un effort, une marche. Ce sont des *entorses récidivantes du disque* :

3° Un degré de plus, et on se trouve alors en présence d'une rupture franche du disque avec hernie nucléaire que la seule pression du poids du corps suffit à repousser en arrière, jusqu'au contact des racines nerveuses du sciatique. Ceci répond au tableau clinique de la *sciatique chronique* invétérée ;

4° Enfin, lorsque la hernie nucléaire est plus volumineuse et irréductible, elle exerce alors sur les racines une compression intense, permanente et progressive. C'est la *sciatique grave* que de Sèze propose d'appeler, en raison des signes neurologiques qui l'accompagnent, sciatique *paralytique* ou *compliquée*.

Répétons-le, cette classification anatomo-clinique, malgré son caractère hypothétique, offre un gros intérêt par la mise en valeur des divers types de lésion discale qui ne répondent pas tous aux mêmes indications thérapeutiques.

Nous avons insisté sur la localisation anatomique de la rupture du disque. Au niveau des disques L 4-L 5 et L 5-S 1, les deux premières racines du sciatique se trouvent en position dangereuse, juste derrière les deux derniers corps vertébraux lombaires, et la hernie du nucléus peut exercer sur elles une compression efficace.

Les schémas 7 et 8 montrent le mécanisme de la compression radiculaire. La 5e racine lombaire est le plus souvent comprimée dans son segment intradural lorsque la hernie a pour siège le disque L 4-L 5 (fig. 7 et 8).

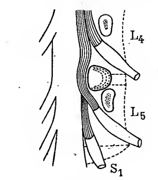
Si la rupture du disque s'est faite sur le disque lombo-sacré, c'est la 1re racine sacrée qui est tout d'abord comprimée.

Une rupture très latérale, éventualité plus rare, entraînera une compression directe dans le trou de conjugaison de la racine correspondant

(1) Tours de rein, lombalgies, scolioses sciatiques. Réductions orthopédiques (*Archives hospitalières*, 1938, n° 15, p. 729).

au disque lésé (4e racine lombaire en cas de rupture du disque L 4-L 5 ; — 5e racine lombaire, si la rupture atteint le disque lombo-sacré).

L'évolution anatomique de la hernie nucléaire est assez mal connue : il est probable, nous l'avons dit, que le noyau gélatineux hernié peut se réduire à l'intérieur du disque, soit spontanément (sous l'effet de la tension du ligament vertébral

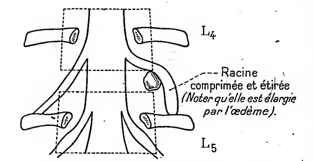


Mécanisme de la compression des racines rachidiennes (fig. 7).

Hernie du nucléus à hauteur du disque L_4 L_5. La racine comprimée est L_5 (dans son trajet intradural). L_4 ne serait comprimée que si la hernie, très latérale, venait faire saillie dans le trou de conjugaison.

commun postérieur qui est le plus souvent soulevé, décollé mais non rompu), soit par une manœuvre de réduction orthopédique.

Mais, dans bien des cas, cette hernie est définitive, irréductible. Elle comprime les racines



Compression de la racine L_4 dans le trou de conjugaison par une hernie nucléaire très latérale (compression extradurale) qui ne donnera pas de « defect » à l'examen lipiodolé, d'après Bradford et Spurling (fig. 8).

lombaires et sa dureté (dans certains cas anciens le nucléus subit une chondrification telle que les premiers opérateurs avaient cru avoir affaire à des fibro-chondromes ou à des chondromes) risque d'entraîner une compression sévère des racines (particulièrement dans certains segments rachidiens étroits, et Stookey a insisté sur la gravité des rétro-pulsions nucléaires dans la région cervicale). Ajoutons que, dans certaines formes invétérées, les racines se trouvent repoussées très en arrière contre les lames où les ligaments jaunes hypertrophiés forment plan d'arrêt et accentuent les phénomènes de compression.

Il est difficile d'expliquer du point de vue anatomo-pathologique l'intermittence des symptômes si souvent observée en clinique : réduction du disque déplacé, amélioration des phénomènes vaso-moteurs avec régression de l'œdème des racines et du disque, ou, comme le pense Adson, interruption des fibres de la sensibilité douloureuse dans la racine comprimée. Aucune de ces trois hypothèses n'a été vérifiée objectivement. La première, réduction du disque, semble toutefois la plus plausible.

Nous allons tracer, à grands traits, le tableau clinique des sciatiques par hernie du nucléus. De Sèze, reprenant minutieusement l'étude des résultats des examens cliniques, neurologiques, radiologiques, dans la sciatique « essentielle », « rhumatismale » et dans la sciatique par rétropulsion nucléaire, a fait un parallèle plein de précision qui lui a permis de conclure en ces termes : « Nous pensons que la hernie postérieure du disque intervertébral, responsable de toutes les sciatiques d'effort et de presque toutes les sciatiques graves, tenaces ou récidivantes, reste la cause la plus fréquente des sciatiques banales primitives en apparence. »

Il est donc inutile de reprendre le tableau clinique de la sciatique « essentielle ». En nous bornant à mettre sous les yeux du lecteur la symptomatologie de la sciatique par hernie méniscale postérieure, nous lui donnerons le moyen de juger de l'identité clinique de ces deux types de sciatique.

Et tout d'abord il est bon de citer quelques chiffres. Barr (1), chirurgien de l'hôpital général du Massachusetts, à Boston, apportait en 1937 une statistique personnelle de 40 cas de sciatique par hernie nucléaire, tous vérifiés opératoirement et il soulignait, à juste titre, qu'à mesure que son expérience s'était accrue il avait posé plus souvent le diagnostic exact de hernie nucléaire, si bien que ses 20 derniers cas avaient été observés en une courte période de dix mois tandis que les 20 premiers se répartissaient sur huit années. Glen, Spurling et Everett Grantham (2) (de Louisville) viennent de publier un travail basé

(1) Joseph BARR, « Sciatique » causée par des lésions du disque intervertébral (*J. of Bone and Joint Surg.*, vol. XIX, avril 1937, p. 323).

(2) SPURLING et GRANTHAM, Tableau neurologique des hernies du *nucleus pulposus* à la région lombaire inférieure (*Arch. of Surg.*, vol XL, mars 1940, p. 375-388).

sur 92 cas de hernies du nucléus, tandis que Love, relevant avec Walsh les cas de protrusion intraspinale du disque intervertébral, opérés à la Mayo Clinic, arrive à l'incroyable total de 500 cas (dont 100 cas en 1936 et 1937). Singulière éloquence que celle de tels chiffres !

La charnière lombo-sacrée des Anglo-Saxons ne doit pas être bien différente de la charnière des Français. Comment alors expliquer une pareille fréquence des hernies nucléaires en Amérique et la rareté des observations françaises, si ce n'est par la méconnaissance de l'affection. Écoutons Love et Walsh)1) nous dire : « Depuis que le syndrome de la protrusion du disque a été isolé, le diagnostic en a été fait avec une fréquence croissante non seulement par le neurologiste ou l'orthopédiste, mais aussi par le praticien. » Et plus loin : « Aujourd'hui le diagnostic est fait, sur les seules données cliniques, dans un pourcentage très élevé de cas, par tout médecin « up to date », c'est-à-dire « à la page ». Voici un aperçu, volontairement dépouillé, de la symptomatologie des sciatiques par hernie nucléaire.

Étiologie. — La hernie nucléaire intrarachidienne se voit surtout chez l'*homme* (358 hommes contre 142 femmes dans la statistique de la Mayo Clinic) à l'âge adulte : le maximum de cas s'observe aux environs de la *quarantaine*.

Le rôle du traumatisme est indiscutable : mais il n'est pas toujours facile de le mettre en évidence parce que les malades souvent souffrent depuis des années et ne se rappellent pas avec précision un traumatisme qui leur a paru insignifiant. A côté des cas où la sciatique a été consécutive à un traumatisme suffisamment important pour qu'il fasse date dans la mémoire du malade (effort violent pour soulever un poids très lourd, ou, plus rarement, chute en position assise avec un fardeau très pesant sur les épaules), il en est d'autres où un traumatisme banal, courant (glissade, chute) est à l'origine de la rupture du disque. Enfin, on n'oubliera pas que des micro-traumatismes répétés (transport de lourdes charges, efforts répétés) peuvent, surtout chez les individus à mauvaise sangle abdominale et dont les disques sont en état de moindre résistance par altération sénile (nous avons mentionné plus haut cette sénilité histologique précoce du disque), déterminer des hernies nucléaires.

A titre purement documentaire, rappelons que certains auteurs, et notamment Pearse, ont incriminé comme facteur étiologique la piqûre du disque au cours de ponctions lombaires mal faites.

(1) G. Love et Walsh, Protrusion intraspinale du disque intervertébral (*Arch. of Surg.*, vol. XL, mars 1940, p. 454-484).

Signes cliniques. — Le symptôme initial presque constant est le *lumbago*. Il est très rare de voir la sciatique apparaître d'emblée sans avoir été précédée de douleurs dans le « bas du dos ». Cette lombalgie traduit la souffrance proprement dite du disque, sa distorsion, tandis que la sciatique représente la douleur irradiée due à la compression des racines de la queue de cheval par la hernie nucléaire.

Le lumbago peut être violent ou léger : d'habitude, il est suffisamment sévère pour entraver toute activité et condamner le sujet à l'immobilité absolue. Tout mouvement intéressant la colonne vertébrale l'exacerbe. Lorsque la crise de lumbago s'est calmée et que le malade a pu se remettre à marcher, on constate que la flexion en avant du tronc et surtout le soulèvement d'une charge déterminent une recrudescence de la douleur.

A ce stade, le maximum douloureux se trouve sur la ligne médiane : cependant certains sujets souffrent latéralement ou même au niveau des articulations sacro-iliaques.

Des attaques répétées de lumbago précèdent d'habitude l'apparition de la sciatique. Plus rarement, la sciatique se manifeste au décours de la crise initiale de lumbago. Au fur et à mesure que la sciatique augmente d'intensité, le lumbago s'atténue ou même disparaît complètement.

La *douleur* réalise en règle le tableau d'une sciatique strictement *unilatérale*. Toutefois Love et Walsh relèvent une proportion non négligeable de *sciatiques bilatérales* (16 p. 100) (2). La douleur s'accroît à l'effort, à la toux, à l'éternuement : la fatigue, la station debout prolongée l exacerbent également ; le repos au lit la soulage à condition que l'attitude adoptée ne soit pas le banal décubitus dorsal ou ventral. En effet, l'expérience prouve que les douleurs disparaissent dans l'attitude qui supprime la lordose lombaire et réduit la hernie discale. Cette attitude est réalisée par le décubitus dorsal avec flexion des jambes sur les cuisses et la demi-flexion du tronc en avant qui substitue une cyphose lombaire à la lordose physiologique.

Le nerf n'est pas douloureux de façon uniforme, les points les plus sensibles se trouvent à la fesse, à la partie postérieure de la cuisse, du genou, à la face externe de la jambe et du pied.

Des paresthésies (sensation de froid, de décharges électriques, de démangeaisons, etc...) se rencontrent habituellement. Elles apparaissent, en règle, après un effort, un accès de toux, un éternuement. Elles siègent à la face externe de

(2) Ces sciatiques bilatérales s'expliquent aisément : soit par une volumineuse protrusion médiane, soit par une hernie bilatérale.

la jambe et du pied ou au niveau des 2e, 3e et 4e orteils, s'il s'agit d'une lésion du disque lombo-sacré. Leur siège au niveau du gros orteil, du dos du pied, de la face interne du talon est la signature d'une lésion du ménisque L 4-L 5.

L'examen clinique de ces sciatalgiques montre une *série de signes lombaires* au premier rang desquels il faut placer l'*attitude antalgique*. Habituellement, le malade se tient debout, reposant sur le membre sain, le tronc incliné du même côté, la colonne lombaire présentant une scoliose à convexité tournée du côté malade avec une légère cyphose lombaire. Cette attitude qui porte le nom de scoliose croisée, ou mieux d'inflexion vertébrale croisée, soulage le malade, pour les neurologistes partisans de la théorie funiculaire, parce que c'est celle qui entr'ouvre au maximum le trou de conjugaison intéressé, et pour de Sèze, parce que c'est l'attitude qui reporte le poids du corps le plus loin possible de la partie postéro-latérale du disque qui comprime les racines du sciatique.

Cette attitude antalgique dite « scoliose sciatique » est parfois peu marquée : il faudra rechercher alors une disparition de la concavité lombaire normale, une légère inflexion du rachis.

Les mouvements de la colonne lombaire sont très limités et douloureux. Parfois, signe important pour Spurling et Grantham, la pression sur l'apophyse épineuse de L 4 ou de L 5 produit une douleur à irradiation sciatique : la lésion du disque siégerait au niveau de la vertèbre douloureuse.

Ces signes lombaires, s'ils sont très fréquents, ne sont pas constants.

Les signes de sciatique sont évidents : douleurs à la pression sur divers points du trajet du sciatique, signe de Lasègue fortement positif (à noter qu'il serait constant dans les hernies nucléaires irritant une des racines du nerf. Son absence signalée par Love et Walsh dans 16 p. 100 de leurs cas s'expliquerait par une lésion discale sus-jacente aux racines L 4 et L 5).

On trouve assez souvent de l'hypotonie avec un certain degré d'atrophie des muscles de la fesse, des muscles postérieurs de la cuisse et du mollet. La fibrillation des muscles de la jambe, signe assez rarement rencontré, constituerait un précieux appoint pour le diagnostic.

L'examen neurologique s'attachera à mettre en évidence

Les *troubles sensitifs :* souvent très discrets et très inconstants d'ailleurs : hypo-anesthésie ou anesthésie dans le domaine des racines L 4-L 5 ;

Les *troubles moteurs :* inconstants, tardifs, réduits, par exemple, à une diminution légère de la force segmentaire pour l'extension et la flexion du pied

Les *troubles des réflexes :* diminution ou abolition du réflexe achilléen (60 p. 100 des cas pour Love et Walsh) ;

Les *troubles sphinctériens*, très rarement rencontrés et toujours très tardifs. Des troubles génitaux ont été observés.

Signalons la manœuvre de Naffziger et Jones à laquelle Spurling et Grantham attachent de l'importance : la compression des jugulaires provoque une douleur de sciatique et des paresthésies, dans le cas de hernie nucléaire. A dire vrai, c'est, en cas de réponse positive, un test de lésion intraspinale basse, mais rien de plus.

Macey mentionne le test suivant : on provoque chez le sujet examiné une brusque hyperextension du rachis lombaire. En cas de hernie du nucléus, cette manœuvre donne une brutale douleur sur le trajet du sciatique (probablement parce que ce mouvement pince la partie postérieure du disque et repousse en arrière le nucléus hernié).

Les *caractères évolutifs* de la sciatique par hernie méniscale ne se distinguent en rien de ceux qu'il est classique d'attribuer à la sciatique commune, dite essentielle : évolution sous la forme de crises de sciatique récidivante, souvent séparées par des intervalles de plusieurs années. Ce caractère intermittent des crises soulève, nous l'avons vu, un problème pathogénique : il est vraisemblable, répétons-le, que les accalmies répondent à une réduction (plus ou moins complète) du noyau gélatineux qui réintègre son anneau fibreux.

Une série d'examens complémentaires permet de confirmer le diagnostic et de préciser le siège exact de la hernie discale.

La *radiographie* simple (face, profil, oblique), bien centrée sur la région lombo-sacrée, est d'un grand intérêt, parce qu'elle peut montrer des modifications des rapports squelettiques : c'est ainsi que dans 28 p. 100 des cas (Macey) on constate sur les films de profil un pincement du disque lombo-sacré et une sclérose des faces vertébrales correspondantes. Par ailleurs, les radiographies peuvent montrer — c'est une éventualité rare — un petit arrachement osseux du bord postérieur du corps vertébral par les fibres de l'anneau fibreux insérées à ce niveau. Tout à fait exceptionnellement, on trouvera l'image d'un nodule intrarachidien calcifié. Les clichés auront l'intérêt de montrer parfois des anomalies osseuses, telles que spondylolyse, spondylolisthésis, spina-bifida, etc..., qui justifieront certaines modifications de technique chirurgicale (greffe d'Albee après la laminectomie, par exemple).

La *myélographie*, autrement dit l'examen *radiologique lipiodolé sous-arachnoïdien*, fournit

des résultats essentiels sur lesquels Glorieux a insisté. La technique en est à l'heure actuelle codifiée. L'image caractéristique de la protrusion est le « defect », terme difficile à traduire ; c'est un défaut de remplissage de la colonne lipiodolée, qui est dû à ce que le lipiodol arrivé au niveau du disque hernié contourne l'obstacle latéral et se réduit à un mince défilé pour reprendre sa forme normale après la hernie. Lorsque la hernie est bilatérale, le lipiodol glissant à la face postérieure des corps vertébraux ne peut plus passer que par un étroit défilé médian, et les clichés montrent alors la classique image en « haltère ».

La hernie médiane, rare, donne une image en cupule au moment du passage du lipiodol, puis une image lacunaire médiane, arrondie, qui se détache sur le fuseau lipiodolé.

Ces images lipiodolées, et notamment la situation du « defect » en face d'un disque, sa constance à divers examens en décubitus ventral (accessoirement sur des clichés de profil), constituent un appoint capital au diagnostic clinique.

Mais, on ne saurait trop le redire, il est des cas de protrusion indiscutables où le « defect » n'apparaît pas à l'examen radiologique le plus minutieux : soit que le cul-de-sac arachnoïdien soit anormalement court, soit que la hernie nucléaire se trouve en situation trop latérale, soit enfin que son volume, trop petit, ne permette pas d'obtenir une image caractéristique.

Un examen lipiodolé négatif ne constitue pas, de l'avis de Love, une contre-indication opératoire si l'histoire clinique est nette : on doit proposer au malade une intervention exploratrice qui est pratiquement sans risque.

Par ailleurs, l'injection de lipiodol dans les espaces sous-arachnoïdiens peut entraîner certains inconvénients, tels que céphalée persistante, douleurs radiculaires. Aussi semble-t-il préférable d'essayer d'abord de déceler la hernie nucléaire *par l'injection intrarachidienne d'air* (*spinogramme*), manœuvre rigoureusement inoffensive. Sans doute l'interprétation des clichés nécessite-t-elle, en raison de sa difficulté, un entraînement spécial, et le diagnostic de protrusion ne sera-t-il affirmé par le radiologiste qu'une fois sur deux : mais on pourra ainsi éviter, souvent, aux malades, l'injection de lipiodol qui n'est pas sans danger.

Il est recommandable, avant d'injecter de l'air, de prélever un échantillon de liquide céphalo-rachidien, pour examen chimique et biologique.

Le liquide céphalo-rachidien est parfois normal, tant au point de vue cytologique que chimique ; d'autres fois, l'examen du liquide décèle une augmentation plus ou moins notable du taux de l'albumine ($0^{gr},40$ à $0^{gr},70$). En fait, l'existence d'une importante hyperalbuminose (à plus forte raison d'un syndrome de Froin) doit faire soupçonner une compression sévère que ne peut réaliser la hernie du disque, et il faut se méfier, dans ces cas, d'une tumeur intrarachidienne, d'un Pott, d'une pachyméningite, etc...

Ajoutons que Love a décrit sous le nom d'épreuve de Queckenstedt inversée (« reversed Queckenstedt test ») la manœuvre suivante : injection épidurale basse d'une solution anesthésique ; prise de la tension du liquide céphalo-rachidien au manomètre. Si une hernie nucléaire ou une tumeur obstruent le cul-de-sac dural, on n'observe aucune augmentation de la tension, preuve d'un blocage, et la douleur est telle qu'on est obligé d'interrompre l'injection épidurale. Nous ne signalons cette épreuve que pour mémoire : elle ne peut, en effet, que mettre en évidence une compression déjà importante, donc reconnaissable aisément par la simple clinique, et elle n'est pas sans danger. Watson-Jones mentionne un cas de sciatique due à un neurofibrome insoupçonné de la queue de cheval où l'injection épidurale a provoqué une paraplégie (1).

Arrivé au terme de l'étude clinique de la hernie du disque, nous croyons inutile de souligner combien frappante est l'identité du syndrome « sciatique par hernie nucléaire » et « sciatique essentielle ».

A dessein, nous allons très rapidement faire une revue du diagnostic des sciatiques chirurgicales.

Il faut de toute évidence éliminer d'abord les sciatiques médicales (syphilitique, gonococcique, toxiques), ce qui est en général aisé.

Il est de même des causes évidentes qui ne sauraient échapper à un examen soigneux : c'est ainsi qu'on ne saurait méconnaître une sciatique par compression pelvienne (tumeur ovarienne, utérine, rectale), par arthrite sacro-iliaque ou une sciatique de cause rachidienne (mal de Pott, spondylite aiguë, métastase osseuse, etc...)

Les sciatiques basses (par péri-arthrite de la hanche, ostéite du péroné, artérite ou phlébite du membre inférieur) sont également rattachées avec facilité à leur cause.

En fait, deux éventualités, dans les cas plus difficiles, restent en présence :

1° On retrouve à l'origine des phénomènes douloureux un *traumatisme net* (soit unique et violent, soit minime, mais répété).

Il faut penser d'emblée, surtout si le lumbago

(1) WATSON-JONES, Sciatique et scoliose sciatique (*The Practitioner*, numéro spécial, octobre 1937, vol. CXXXIX, p. 473-482).

a précédé la sciatique, à la lésion du disque : depuis la simple entorse vertébrale qui guérit rapidement par le repos, jusqu'à la rupture du disque avec hernie nucléaire.

Toutefois, des réserves sont indispensables : une fracture des apophyses transverses, un tassement traumatique de la 5e lombaire, un écrasement du disque lombo-sacré (sans hernie nucléaire) peuvent être en cause. C'est dire la nécessité d'un examen radiologique parfait et de clichés bien pris, avec au besoin l'appoint précieux du lipiodol intrarachidien.

Notons d'ailleurs que la constatation sur un cliché radiographique d'un pincement du disque, même avec une image d'arrachement osseux au niveau du bord postérieur d'une des vertèbres correspondantes, ne signifie pas qu'il s'agit d'une hernie nucléaire. Distinction importante, car le traitement n'est pas le même.

2° Deuxième éventualité : l'interrogatoire très fouillé scrutant soigneusement les antécédents ne parvient pas *à faire retrouver la trace d'un traumatisme.*

On doit penser tout d'abord à la possibilité d'une tumeur juxta-médullaire (qui en principe siège sur une racine de la queue de cheval). On y songera en présence de douleurs extrêmement vives qui portent au maximum la marque radiculaire (topographie anormale par rapport au trajet et à la distribution périphérique du sciatique, présence de paroxysmes fulgurants, mais aussi et surtout de douleurs fixes dont l'intensité peut être terrible et qui ont assez souvent ce caractère révélateur d'être exagérées par le décubitus).

On se basera sur l'évolution du syndrome plus régulièrement progressive que dans le cas de hernie nucléaire, et sur le fait que les symptômes dépendent moins étroitement de la statique : une sciatique par protrusion discale est en général, et surtout au début, nettement améliorée par le repos en attitude dite de « surrepos » tandis que les douleurs d'une tumeur radiculaire ne sont pas influencées par une attitude quelconque.

La ponction lombaire permettra le plus souvent le diagnostic : la dissociation albuminocytologique ou le syndrome de Froin, l'épreuve de Queckenstedt et celle du lipiodol objectiveront en règle la tumeur.

Toutefois, si nous insistons sur ce diagnostic, c'est que l'intervention précoce s'impose dans une tumeur médullaire beaucoup plus que dans une hernie nucléaire. Mais ceci ne nous fera pas oublier la rareté de la tumeur médullaire. Bradford et Spurling dans un même laps de temps opèrent 35 protrusions du disque contre 3 tumeurs de la queue de cheval.

Cet argument de fréquence doit jouer, et nous estimons que l'on doit toujours penser, en présence d'une sciatique même sans étiologie traumatique, à la lésion discale. On y pensera d'autant plus qu'il s'agira de sujets présentant des troubles douloureux statiques progressifs, se plaignant de lumbagos à répétition. On y songera chez les adultes à musculature abdominale déficiente qui, en raison de leurs travaux, sont exposés à des micro-traumatismes de la région lombo-sacrée susceptibles d'entraîner un écrasement de leur disque.

Sans doute un aplatissement du disque ne signifie pas, nous l'avons dit, hernie du nucléus. Et il est des malades guéris définitivement de leur sciatique par une ostéosynthèse du rachis qui évite les distorsions articulaires au niveau des apophyses articulaires postérieures, en bloquant la charnière lombo-sacrée.

Il est de même des cas, d'interprétation délicate, où les ligaments jaunes épaissis (voire ossifiés) semblent nettement responsables des phénomènes douloureux. Les chirurgiens américains (1) ont beaucoup insisté sur cette hypertrophie des ligaments jaunes qui traumatiseraient les racines dans le trou de conjugaison. Ils ont noté souvent ces lésions au cours de leurs laminectomies pour hernie du disque, mais il est des cas où l'hypertrophie des ligaments jaunes constituait une lésion isolée, responsable à elle seule des phénomènes douloureux. L'examen lipiodolé peut parfois faire soupçonner l'atteinte des ligaments jaunes : par l'existence d'un « defect » bilatéral, visible plus nettement, le malade étant couché sur le dos.

Remarquons d'ailleurs que l'intérêt de ce diagnostic est tout théorique, puisque la sanction thérapeutique est la même : la laminectomie avec résection des ligaments jaunes hypertrophiés étant la seule intervention curatrice.

La pachyméningite est un autre diagnostic d'ordre neurologique : elle peut déterminer des étranglements même très marqués du sac dural, mais ils ne sont jamais aussi localisés ni systématisés que dans la hernie du nucléus. Là encore, l'intervention chirurgicale permettra de préciser le diagnostic et d'effectuer l'opération nécessaire (résection de brides d'épidurite, etc...).

Lorsque ces diagnostics neurologiques (tumeur médullaire, pachyméningite) auront été éliminés,

(1) BROWN, Hypertrophie du ligament jaune. Une cause de douleur dans le bas du dos avec irradiation sciatique (*J. of Bone and Joint Surg.*, vol. XX, avril 1938, p. 325). — NAFFZIGER, INMAN et SAUNDERS, Lésions du disque intervertébral et des ligaments jaunes (*Surg., Gyn. and Obst.*, 15 février 1938, p. 288). — SPURLING et MAYFIELD, *Amer. med. Ass. Orthop. Section*, juin 1937.

l'origine discale de la sciatique est, redisons-le, la première pensée qui doit venir à l'esprit, même si des anomalies osseuses de la colonne lombo-sacrée sont visibles sur les radiographies.

Ce n'est qu'en désespoir de cause, quand les examens spéciaux (lipiodol, ponction lombaire) n'apportent aucun élément de certitude qu'on se rabattra sur l'origine purement osseuse de la sciatique en la rattachant à un spondylolisthésis, à un sacrolisthésis, à une sacralisation de la Ve lombaire, à une arthrite apophysaire (Putti), à une arthrite lombo-sacrée ou sacro-iliaque.

Nous avons gardé, à dessein, pour la fin un diagnostic étiologique de sciatique, fort en honneur dans les pays anglo-saxons et très peu connu chez nous : celui de *sciatiques par adhérences périphériques*. Ces adhérences seraient dues à l'inflammation des plans musculo-aponévrotiques des lombes et de la fesse, par des microbes venant de foyers toxiques lointains, intestinaux ou autres (Albee, 1934). L'existence de ces adhérences aponévrotiques englobant ou tiraillant le nerf sciatique a été prouvée, sur le vivant, par la radiographie après injection d'air dans les plans de clivage inter-aponévrotiques [Murray Gratz (1), Milgrim]. De solides trousseaux fibreux entourant le tronc du sciatique ont été trouvés au cours de découvertes chirurgicales du nerf. Ceci explique le succès de la vieille opération de la neurolyse du sciatique défendue par Wagoner en 1936 (2) à laquelle, d'ailleurs, les orthopédistes anglo-saxons préfèrent pour rompre les adhérences les « manipulations » sous-anesthésie, c'est-à-dire la mise en flexion forcée de la hanche, le genou étant maintenu en extension.

Certains chirurgiens recommandent, dans la sciatique par adhérences périphériques, l'intervention sanglante. C'est ainsi que Freiberg (3), en 1934, a effectué une section du pyramidal à la fesse, parce que, dit-il, c'est entre ce muscle et le tronc du nerf qui repose sur lui que se constituent les adhérences. Remarquons, en passant, qu'il s'agit là d'une opération analogue à celle que l'on pratique dans le syndrome « du scalène antérieur » où la section du muscle suffit à amener la guérison du syndrome algique cervico-brachial présenté par les malades. (Howard, Naffziger, Ochsner, Gage, de Bakey, Leriche, etc...)

D'autres auteurs, persuadés que les adhérences entraînaient une rétraction de l'aponévrose fessière, ont, à l'instar de Heyman (4), pratiqué la rugination sous-périostée du grand fessier.

Mais l'opération qui a été la plus largement utilisée est, sans conteste, l'opération d'Ober (5) (300 cas rapportés par Ober, en 1937). Elle consiste en une *aponévrotomie* qui a pour but de relâcher la tension musculaire du grand fessier en incisant le fascia lata et la bandelette ilio-tibiale de Maissiat, puis en libérant les aponévroses des masses musculaires du grand fessier et du tenseur du fascia lata qui s'y insèrent. Deforest-Smith (6) en rapportait récemment 80 cas, et, en France, Massart et Vidal Naquet en publiaient 3 observations en 1938 (7).

A dire vrai, on discute encore sur le mécanisme par lequel la contracture ou la rétraction des fascias de la fesse vient tirailler le sciatique. Ober réserve son opération à des cas bien déterminés dans lesquels existe une contracture en abduction de la hanche (signe d'Ober).

Barr, Bradford et Spurling (8), ainsi que d'autres neuro-chirurgiens, ont attaqué violemment ces sections aponévrotiques qu'ils accusent de n'amener qu'un soulagement temporaire. Barr signale que deux de ses opérés pour hernie du nucléus avaient subi auparavant une « fasciotomie ». Bradford et Spurling notent que chez cinq de leurs opérés on avait pratiqué sans succès une aponévrotomie et que les malades ne furent guéris que par la laminectomie avec ablation du noyau discal compresseur.

Il est actuellement impossible, d'ailleurs, de porter un jugement équitable sur les résultats éloignés des interventions portant sur les muscles ou les aponévroses. Toutefois le résultat immédiat (lorsque l'indication a été judicieusement portée) est très souvent spectaculaire.

Au terme de cet exposé sur les différents diagnostics étiologiques qui peuvent se discuter en présence d'une sciatique « chirurgicale », insistons sur la difficulté du problème qui se pose souvent en pratique journalière. Une étroite collaboration entre médecin, neurologiste, orthopédiste est toujours nécessaire, surtout lorsque est

(1) C. M. GRATZ, *Amer. J. Rœntgenology*, t. XXXV, p. 750, 1936; *Arch. Surg. Chicago*, t. XXXIV, p. 461. 1937.

(2) WAGONER, *Amer. med. Ass. Orthop. Section*, mai 1936.

(3) FREIBERG, Douleurs sciatiques et guérison par opérations portant sur les muscles et les fascias (*Arch. of Surg.*, 1937, t. XXXIV, p. 337).

(4) HEYMAN, A propos du soulagement de la sciatique (*J. Bone and Joint Surg.*, vol. XVI, 1934, p. 889).

(5) OBER, *J. Am. med. Ass.*, t. CIV, 4 mai 1935, p. 1580; *J. of Bone and Joint Surg.*, vol. XVIII, p. 105.

(6) ALAN DEFOREST-SMITH, Résultats des fasciotomies dans la sciatique (*J. of Bone and Joint Surg.*, vol. XIX, juillet 1937, p. 765-769).

(7) MASSART et VIDAL NAQUET, Les interventions sur les aponévroses dans le traitement des sciatiques et des contractures douloureuses (*Rev. de Chir.*, 57e année, no 7, juillet 1938, p. 543).

(8) BRADFORD et SPURLING, Causes intraspinales de lumbago et de sciatique (*Surg., Gyn., Obst.*, vol. LIX, octobre 1939, p. 446).

envisagée une intervention chirurgicale. Et on n'oubliera pas le côté médico-légal de la question exposé fort clairement par Compere (1) et surtout par Howard L. Prince (2) au Congrès annuel de l'Académie des chirurgiens orthopédistes. Il faut se rappeler — et ceci est vrai dans toute la chirurgie de la douleur — que dans chaque cas particulier se trouve un amalgame de facteurs psychologiques et anatomiques qui jouent leur rôle dans la qualité des résultats obtenus. Le médecin qui, le premier, examine le sujet atteint de lumbago est le grand responsable des résultats éloignés. Trop souvent par une thérapeutique irréfléchie, il ancre dans le cerveau de son malade l'idée que la lésion est sérieuse, et la sinitrose s'installe définitivement. De même Prince recommande aux chirurgiens de ne prendre le bistouri qu'après mûre réflexion, car, dit-il, « si nous faisons à certains individus une cicatrice, automatiquement nous faisons d'eux des indemnisés à vie pour les compagnies d'assurances ».

Nous avons, à dessein, montré le pessimisme des médecins de compagnies d'assurances américaines, pour modérer le zèle intempestif qui pourrait pousser certains chirurgiens à user d'emblée du bistouri en présence d'une sciatique chirurgicale. En effet, la rupture du disque avec hernie nucléaire ne constitue pas, nous l'avons dit, une lésion définitive, fixée. Au début, le traitement conservateur est formellement indiqué. Ce n'est que dans les sciatiques graves que l'opération s'impose.

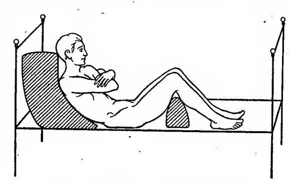
Le traitement (conservateur ou opératoire) a pour but de supprimer l'action du disque rompu et rétropulsé sur les racines nerveuses. Dans les sciatiques récentes, la réduction de la hernie nucléaire est possible (dans la majorité des cas). Dans les sciatiques invétérées, le nucléus hernié a perdu droit de cité dans un disque aplati, rompu : il faut le reséquer.

Bien qu'on hésite toujours à s'aventurer sur un terrain mouvant, comme celui-ci, nous donnerons les indications thérapeutiques qui nous semblent rationnelles. Elles sont étroitement calquées sur celles que de Sèze proposait en juin 1940.

1° Le malade est vu précocement au stade de « tour de reins » d'algie lombaire avec irradiation sciatique.

Il faut essayer à ce stade qui correspond à l'entorse vertébrale d'obtenir la réduction du déplacement discal. Plusieurs moyens peuvent être mis en œuvre :

a. L'*immobilisation au lit* en position de « surrepos » (jambes fléchies reposant sur un gros traversin, tête et épaules soulevées par des oreillers de façon à placer la colonne lombaire en cyphose, position qui favorise la réduction du disque) (fig. 9). Cette immobilisation sera maintenue deux à trois semaines, et on lui associera soit des injections locales de thiodocaïne (de Sèze), soit des infiltrations de novocaïne dans les muscles contracturés de la masse sacro-lombaire,



Malade en position de « surrepos » (fig. 9).

comme le recommandent Alajouanine et Mauric (3) ;

b. On peut préférer la *réduction par manipulation* qui a fait le succès des « ostéopathes » ou « chiropractors ». R. Ducroquet en a obtenu d'excellents résultats et la préfère à la réduction lente obtenue par le repos et les infiltrations anesthésiques qui font céder la contracture (4).

Il conseille de commencer par mettre le scialgique en extension continue à la suspension de Sayre. Chez cinq de ses malades, d'ailleurs, le résultat fut obtenu par cette simple suspension.

Mais, en général, il faut faire suivre l'extension de manœuvres sur la table de massage. « La manœuvre consiste à faire pivoter les vertèbres suivant leur axe vertical. Le malade à plat ventre, bassin maintenu, on lui demandera de tourner les épaules comme pour se mettre à plat dos. C'est alors que l'opérateur, saisissant l'épaule supérieure, augmentera la rotation du tronc par rapport au bassin en accompagnant ce mouvement, fait d'une main, d'une pression sur la scoliose douloureuse. » L'anesthésie locale des muscles facilite ces mouvements. L'anesthésie générale ne semble pas souvent indiquée, tout au moins dans les cas récents.

(1) E. L. Compere (Chicago), Le traitement opératoire dans le lumbago (*J. of Bone and Joint Surg.*, vol. XIX, juillet 1937, p. 749).

(2) H. L. Prince, Aspect médico-légal des lumbagos (*J. of Bone and Joint Surg.*, vol. XIX, juillet 1937, p. 805).

(3) Alajouanine et Mauric, Un traitement des algies lombaires (*Gaz. méd. de France*, 1er mai 1933, p. 321).

(4) R. Ducroquet, *Soc. méd.-chir. des hôp. libres* in *Arch. hospitalières*, 1938, n° 15, p. 729.

Quel que soit le mode de réduction utilisé, on recommandera au malade d'éviter pendant longtemps les efforts, les fardeaux pesants à soulever, les marches prolongées.

Plus que les cures thermales (Aix-les-Bains, Dax, etc...), il y aura intérêt pour le sujet à fortifier sa musculature : les Américains ont beaucoup insisté sur l'utilité des exercices « de posture » qu'il serait trop long de détailler et qui se proposent de développer la valeur de la sangle abdominale, des muscles des gouttières lombaires, des fessiers et d'allonger les fléchisseurs de la cuisse.

2° Il s'agit d'une *sciatique chronique* qui a récidivé à plusieurs reprises et qui s'accompagne de déformations vertébrales antalgiques invétérées.

Dans ce cas, les avis sont partagés. De Sèze conseille un repos au lit de deux ou trois semaines, puis une courte immobilisation plâtrée. Après quoi, le malade n'est autorisé à reprendre la marche qu'avec une ceinture orthopédique du type « lombostat ».

R. Ducroquet se montre partisan de la réduction manuelle, au besoin sous anesthésie générale, suivie d'immobilisation plâtrée.

Mais il faut être d'une extrême prudence au cours des manœuvres de réduction. Barr cite trois cas où la manipulation a été suivie d'une paraplégie complète. De Sèze et Oberthur ont eu connaissance de plusieurs cas de redressement forcé, pratiqués par des empiriques qui ont déterminé une exagération durable des douleurs ou des accidents paralytiques.

3° Dans les sciatiques *graves*, rebelles à toute thérapeutique, dans les sciatiques *compliquées*, il n'y a plus d'hésitation : seule l'*intervention chirurgicale* peut guérir le malade. La *greffe d'Albee* bloquant la charnière lombo-sacrée a pu donner des guérisons durables. La *laminectomie* simple, préconisée il y a quelques années par Glorieux, a, elle aussi, des succès à son actif. Mais l'opération la plus logique et la plus radicale consiste dans la *laminectomie suivie de l'ablation du fragment discal* responsable de la compression.

Nous n'entrerons pas dans les détails de technique de cette intervention de neuro-chirurgie qui sera conduite suivant les règles usuelles de cette délicate chirurgie. Il ne faut pas croire qu'un abord large avec laminectomie portant sur plusieurs arcs vertébraux soit nécessaire. Love et Walsh, à mesure que leur expérience croissait, ont réduit de plus en plus l'étendue des sacrifices osseux ; c'est ainsi qu'au début ils pratiquaient une laminectomie classique portant sur 2 ou 3 vertèbres, puis la résection des lames d'une seule vertèbre leur parut suffisante. Par la suite, la résection osseuse fut limitée à une seule lame (hémi-laminectomie de Taylor) ou à la résection partielle de l'épineuse et des deux lames, mais sans interrompre l'arc osseux. Enfin, dans la technique la plus récente, ils se bornent à réséquer le ligament jaune (très souvent hypertrophié) sans toucher à l'os : dans vingt cas ils ont pu, par cette voie d'abord limitée, enlever la masse herniée.

Après avoir exposé le champ opératoire, il faut regarder avec soin, de façon à bien repérer la racine nerveuse comprimée par la hernie nucléaire : on la reconnaîtra à ce qu'elle est élargie, œdémateuse, moins colorée et déplacée.

Pour l'ablation de la petite masse herniée, l'abord extra-dural sera préféré pour trois raisons : hémorragie moins importante, meilleure protection de la racine nerveuse comprimée grâce au manchon liquide qui amortit les chocs instrumentaux, enfin absence de risques sérieux si, par suite d'une erreur de diagnostic, on ouvrait accidentellement une masse inflammatoire.

L'ablation de la hernie nucléaire est tantôt très facile lorsqu'elle est pédiculée à travers le ligament vertébral postérieur, tantôt plus délicate lorsqu'il faut inciser ce ligament ou lorsque la masse est calcifiée ou ossifiée.

L'abord transdural sera réservé aux protrusions volumineuses, de siège médian.

Il est bon, en fin d'intervention, d'inciser la dure-mère et d'évacuer à l'aspirateur le lipiodol lorsqu'il y a eu un examen lipiodolé préalable.

Faut-il ou ne faut-il pas avoir recours à la greffe d'Albee après ablation d'une hernie du disque ? C'est affaire de cas : il est légitime de terminer l'opération par une greffe lorsque, avec la protrusion, coexiste un spondylolisthésis, une spondylolyse ou une arthrite lombo-sacrée grave.

En fait, l'indication de la *greffe* semble rare aux neuro-chirurgiens de la Mayo Clinic, puisque nous voyons que, sur 500 opérations pour hernies du disque, la greffe complémentaire n'a été pratiquée que dans 15 cas.

Quels sont les résultats de l'ablation de la hernie nucléaire ? *A priori*, l'opération ne satisfait pas pleinement l'esprit : car on se borne à enlever un fragment saillant, plus ou moins libre, appartenant à un disque rompu, et rien ne semble devoir empêcher, par la suite, une nouvelle hernie du disque. Or les faits sont là, indiscutables : la *récidive est très rare*. Love et Walsh n'en ont observé que cinq cas (sur 500 opérations). « La nature est douce aux êtres humains, particulièrement à ceux qui manient le bistouri », nous disent Love et Walsh, non sans humour. L'explication de la rareté des récidives ne tient peut-être pas tout entière dans cette bonne volonté de la nature.

Il faut, après l'intervention, avertir les malades qu'ils doivent, pendant au moins trois mois après leur sortie de la clinique, éviter tout effort et ne pas chercher à soulever de poids. S'il s'agit de travailleurs manuels, la profession ne sera reprise que graduellement.

Quoique les protrusions multiples ne soient pas exceptionnelles (10 p. 100 des cas environ), la récidive dans les cinq cas de Love s'est faite au niveau même de la protrusion initiale, sous forme d'une nouvelle protrusion d'un fragment fibro-cartilagineux du disque. Dans trois de ces récidives, il a paru utile de bloquer le rachis lombo-sacré par une greffe osseuse.

Dans l'ensemble et quoique nous ne puissions pas encore juger les résultats éloignés, l'ablation de la hernie fibro-cartilagineuse est certainement l'opération de choix dans les ruptures du disque intervertébral. Opération sans gravité réelle puisque, entre des mains exercées, la mortalité est infime (0,4 p. 100), elle a donné d'ores et déjà des résultats immédiats très satisfaisants ; mais, répétons-le, il s'agit d'algiques et, chez tout algique, le résultat opératoire est toujours difficile à apprécier, parce que le comportement devant la douleur est chose individuelle et que, de plus, viennent s'y ajouter souvent des questions d'indemnisation, de rente, de paiement d'assurances qui faussent les résultats.

Au terme de cette étude, nous ne pouvons que formuler le vœu de voir, dans notre pays, les chercheurs s'attacher à résoudre cet intéressant problème de la pathogénie discale de la sciatique, et ce pour le plus grand bien de ceux qui en souffrent. Moins on portera par paresse d'esprit le diagnostic de sciatique « essentielle » ou « rhumatismale », plus on guérira de sciatalgiques : l'heure de la mise au tombeau de la sciatique essentielle est-elle arrivée ?

L'avenir nous le dira (1).

(1) Cet article était déjà rédigé lorsque de Sèze et Petit-Dutaillis ont présenté à la *Société de neurologie* trois cas de névralgie sciatique par hernie discale postérieure (séance du 5 décembre 1940). Une discussion sur ce sujet a également eu lieu à la *Société médicale des hôpitaux* (31 janvier 1941) et de Sèze vient de publier un travail sur le problème pathogénique de la sciatique dite « essentielle » dans un numéro tout récent de *La Presse médicale* (25 février 1941).

LE TRAITEMENT DES PLAIES A L'AIDE DES SULFAMIDES

PAR

Gérard PATOIR

Lorsqu'une thérapeutique nouvelle apparaît, le stade d'expérimentation clinique auquel il faut la soumettre est souvent prolongé. Les indications en sont sporadiques ; aussi n'entre-t-elle que fort longtemps après dans la pratique courante.

Au contraire, la campagne de 1940 a apporté, au procédé que nous allons étudier, un champ d'expérience pratiquement illimité. Il n'a pas déçu, et on peut affirmer son excellence.

Il s'agit du traitement local des plaies par les sulfamides. Ce traitement avait été préconisé de façon un peu théorique au cours de l'année 1939 (1), mais c'est surtout chez les blessés de la guerre 1939-40 qu'on l'utilisa en France. Les résultats firent d'ailleurs l'objet d'une séance à l'Académie de chirurgie.

Technique.

Les sulfamides, qu'il s'agisse du 1162 F. ou du 693, — nous n'avons personnellement aucune différence dans leur action locale, — peuvent être utilisés sous forme de poudre, de crayons ou de solution.

C'est à la première que va notre préférence, lorsqu'il s'agit de plaies étendues ou anfractueuses. On projette la poudre sur la plaie à l'aide d'une soufflerie — l'appareil importe peu — jusqu'à ce que la plaie soit uniformément recouverte, même dans les anfractuosités, d'une couche homogène du médicament.

Lorsqu'il existe des culs-de-sac profonds et des trajets où il est malaisé de faire pénétrer la poudre, on peut y glisser un ou plusieurs crayons.

Enfin, lorsqu'il s'agit de véritables cavités, drainées ou non, nous croyons plus expédient d'utiliser la forme liquide, qu'il est facile d'introduire au contact des tissus.

Le pansement sera fait comme à l'ordinaire, journalier ou non. Il y a intérêt à nettoyer

(1) TROMPETER, *Thèse de Paris*, 1939.

largement la plaie pour en ôter les sérosités qui forment un obstacle mécanique à l'action du médicament. Il reste entendu que, à notre avis, cette thérapeutique ne modifie en rien l'acte opératoire.

Chaque fois qu'il est possible, il faut agir vite et largement. L'enlèvement des corps étrangers, l'examen systématique de la plaie, le débridement, l'excision restent autant de commandements impérieux. Si les sulfamides agissent comme anti-infectieux, il est évident qu'ils le font avec une efficacité d'autant plus grande que la plaie a été plus rapidement et mieux traitée, et que le terrain est mieux préparé à la défense.

Il n'est donc pas sans intérêt d'adjoindre la sulfamidothérapie par voie interne.

Lorsqu'on le peut, il vaut mieux pratiquer régulièrement le contrôle bactériologique avant et pendant le traitement. C'est lui qui fournira le test le plus précis.

D'autre part, le dosage des sulfamides dans le sang et les urines permettra de préciser la dose à administrer, afin d'éviter les accidents.

Ces deux dernières recommandations, pour utiles et faciles à suivre qu'elles soient en pratique civile et dans une formation militaire abritée, ne sont plus d'application commode dans les ambulances de l'avant. Nous reconnaissons avoir dû nous en passer, sans que nos blessés en aient éprouvé de dommages.

Indications.

Nous n'avons, pour notre part, observé aucun accident. Rien de grave n'a été signalé jusqu'à présent à cet égard.

Toutes les recherches faites prouvent que les sulfamides n'agissent avec toute l'efficacité voulue que lorsqu'ils ont atteint dans l'organisme une concentration très élevée.

Or, en ce qui concerne les plaies, c'est surtout la teneur locale qui importe. Il faut donc chercher à obtenir, au niveau des tissus atteints, une concentration forte, et ceci le plus rapidement possible. C'est sur ces différents points que Tréfouël insistait récemment.

Cette action locale des sulfamides est favorisée par le fait qu'ils sont actifs *in vitro* et qu'ils ne semblent pas léser les cellules vivantes. Et, si nous avons pu observer la désinfection des plaies par ce procédé, nous n'avons jamais constaté ni de sécheresse excessive, ni d'aspect momifié, comme le signalent d'Allaines et Guny.

Nous pensons donc que les indications peuvent être extrêmement larges et que ce traitement ne souffre guère de restrictions. Il est cependant inutile et il peut devenir dangereux d'en abuser et de le prolonger inutilement. Il faut éviter son utilisation massive chez les sujets dont les parenchymes rénaux et hépatiques sont fragiles. Hormis ces cas, on est toujours en droit de l'appliquer pour peu que la plaie en vaille la peine.

A titre préventif, on peut administrer les sulfamides *per os* ou, mieux, les appliquer immédiatement dès le premier pansement. Cette façon de faire présente l'avantage, ainsi que l'a démontré Basset, de rendre moins dangereuse l'atteinte opératoire et de permettre parfois la suture immédiate.

C'est surtout dans le cas où l'intervention est différée que la thérapeutique préventive est utile. Nous avons surtout en vue ici les blessés rendus inopérables momentanément du fait du choc traumatique et les blessés thoraciques. La sulfamidothérapie mixte interne et externe réussit parfaitement.

A titre curatif, administrés dès l'intervention et au cours des pansements suivants, les sulfamides peuvent être utilisés dans toutes les variétés de blessures. Mais ce sont surtout les plaies prédisposées, pouvons-nous dire, à l'infection qui en tireront bénéfice; les larges plaies des parties molles avec lésions contuses des tissus ; les plaies avec zones de décollement ou chambre d'attrition.

Les sétons où les plaies avec corps étrangers inclus ;

Les fractures ouvertes ;

Les plaies articulaires ;

Les lésions viscérales, et particulièrement les lésions thoraciques et craniennes.

Lorsque le blessé est vu plus tard et que la plaie est déjà infectée, l'action varie suivant la nature du germe, la date de la blessure, la qualité du terrain ; mais, de toutes façons, cette méthode s'est avérée effective dans les infections aérobies et dans les infections gangreneuses.

Il est évident que, là encore, il ne faut pas

négliger les traitements chirurgicaux et généraux, et que les sulfamides devront être administrés en même temps *per os* ou en injection intramusculaire.

Résultats.

Ils sont essentiellement favorables. Nous avons, en ce qui nous concerne et en raison des événements eu affaire à trois sortes de blessés :

A. Dans une première période, et particulièrement en juin, nous avons reçu des blessés récents que nous avons traités suivant les techniques habituelles. Nous avons pratiqué le parage très large, ainsi que nous l'avait enseigné notre maître, le professeur Gaudier, mais nous n'avons jamais pu tenter de suture primitive en raison de l'incertitude du lendemain. La grande majorité des blessés soignés, multiblessés des membres ou blessures ouvertes surtout, ont reçu des sulfamides au niveau de leur plaies immédiatement après l'intervention et au cours des pansements ultérieurs. Nous avons été surpris par l'excellence des résultats. Les plaies étaient rouges, vivantes et bourgeonnantes ; l'infection, inexistante ou minime.

Nous nous souvenons particulièrement d'un sujet choqué dont la fesse avait été broyée par un éclat d'obus. Après un parage attentif, l'os était dénudé en plusieurs endroits, et la plaie restait anfractueuse. Elle s'étendait de la crête iliaque à la racine de la cuisse. Nous nous attendions à voir se développer, dans un tel milieu, une infection aérobie ou gangreneuse. La plaie avait été largement saupoudrée de Septoplix et nous avons été stupéfait en voyant cette lésion évoluer sans infection visible (il était impossible, à ce moment, de songer à des contrôles bactériologiques), sans température, vers une cicatrisation que nous n'avons pu suivre, malheureusement, jusqu'à sa terminaison.

Cette histoire fut celle de plusieurs grands blessés des régions fessières, crurales ou delto-pectorales, dont on connaît pourtant la tendance à l'infection. Les gros traumatismes osseux ont bénéficié, eux aussi, de cette thérapeutique. Nous avons d'ailleurs eu l'occasion, en période plus calme, de soigner plusieurs fractures ouvertes que nous avons réduites et fermées après sulfamidothérapie. Les suites ont toujours été simples.

Les rapports présentés à l'Académie de chirurgie confirment d'ailleurs ces résultats, et les plaies thoraciques, craniennes et articulaires ont été heureusement influencées.

B. Ultérieurement, nous avons reçu des blessés de deuxième et troisième urgence ; la lésion remontait à plus de trois jours. L'infection avait déjà débuté. Le traitement chirurgical fut toujours fondé sur les mêmes principes. Nous avons vu régresser rapidement l'infection et l'aspect de la plaie changer en moins de huit heures, en même temps que les phénomènes généraux disparaissaient.

Les quelques cas de gangrènes diffuses que nous vîmes furent, eux aussi, très améliorés par le poudrage aux sulfamides.

Basset et surtout Monod signalent d'ailleurs l'heureuse action de ces produits sur les gangrènes, le ralentissement de l'évolution, le nombre important de guérisons.

C. Enfin, dans les mois qui ont suivi l'armistice, nous avons eu à traiter soit des accidents se rapprochant de la pratique civile, soit des séquelles de blessures : larges plaies infectées ou ostéites résiduelles. Là encore, nous avons utilisé les sulfamides, et nous avons vu des lésions qui traînaient déjà depuis plusieurs mois se guérir rapidement.

Il nous souvient, en particulier, d'une vaste plaie de la région postérieure de la cuisse qui datait de trois mois ; une large dénudation existait ; la plaie était infiltrée, œdémateuse, suintante et atone. Nous pensions pratiquer des greffes et avons appliqué de la poudre de Septoplix dans l'intention de désinfecter la plaie avant l'intervention. Or, en quarante-huit heures, elle avait totalement changé d'aspect et, dix jours après la cicatrisation, progressait à un tel rythme qu'il ne fut plus question de greffes. Des moignons d'amputation se sont cicatrisés de la même façon.

Les ostéites de guerre nous ont paru obéir pareillement, et nous avons obtenu des guérisons rapides après réintervention, curettage et poudrage de la cavité au sulfamide.

Il y avait, parmi ces blessés, des plaies survenues au cours de la guerre d'Espagne ; elles avaient été négligées ; leur amélioration tient certainement autant à l'acte opératoire qu'aux sulfamides.

Il faut signaler que les insuccès, pour rares qu'ils soient, existent. Il est inutile d'insister sur ces cas, qui tiennent probablement plus au terrain et à l'accoutumance qu'à la virulence du microbe. Il faut en retenir que cette thérapeutique, comme beaucoup d'autres, n'est pas une panacée universelle, et qu'elle connaît aussi des échecs.

En bref, la sulfamidothérapie locale des plaies constitue un progrès indiscutable. En pratique, elle n'a d'intérêt véritable que dans les cas où le risque d'infection est grand, c'est-à-dire les plaies vastes et anfractueuses, surtout lorsqu'il existe un gros délabrement musculaire, les fractures ouvertes, les plaies thoraco-pulmonaires, les plaies cranio-encéphaliques.

Elle peut prévenir l'infection, la juguler souvent.

L'obstacle que celle-ci oppose au travail de réparation est ainsi levé ; c'est de cette façon, croyons-nous, que cette thérapeutique favorise la cicatrisation.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Guérison de deux cas de septicémie par le sulfamidothiazol.

L'arsenal chimiothérapique que nous fournissent les dérivés sulfamidés continue à s'enrichir rapidement. Déjà la sulfamidopyridine s'est montrée beaucoup plus active que la sulfamide proprement dite dans un grand nombre d'affections ; mais sa tolérance souvent difficile et l'existence relativement fréquente d'hématuries en limitent parfois l'emploi. Deux nouveaux dérivés thiazolés ont fait récemment leur apparition : le sulfathiazol et le sulfaméthylthiazol. Ce dernier s'apparente de très près à la sulfamidopyridine, dont il partage jusqu'à un certain point les inconvénients. Par contre le sulfathiazol semble moins toxique. Moins actif que la sulfamidopyridine contre les infections pneumococciques et streptococciques, il semble agir davantage sur le staphylocoque. Il est plus rapidement absorbé et plus rapidement excrété que la sulfamidopyridine. Il a surtout été utilisé dans les affections urinaires, où il a donné d'ailleurs les meilleurs résultats.

V. CALHOWN STIRLING (*The Journ. of the Americ. Med. Assoc.*, 13 juillet 1940) a traité par le sulfathiazol deux cas de septicémie. Dans le premier, il s'agissait d'un cas de septicémie à staphylocoque chez un homme de soixante-dix ans ; le malade était dans le coma et son état des plus grave. L'adminis tration de sulfathiazol à la dose initiale de 4 grammes, puis de 1 gramme toutes les six heures pendant quatre jours amena en trois jours la chute de la température ; les hémocultures devinrent négatives et l'amélioration clinique fut considérable. Une pyélographie fut alors pratiquée qui montra une pyonéphrose calculeuse ; une néphrectomie fut pratiquée qui permit une guérison complète. La médication fut très bien supportée ; le malade se plaignit seulement, le cinquième jour, de quelques nausées qui firent interrompre le traitement.

La seconde observation concerne une septicémie à streptocoque non hémolytique, conditionnée également par une localisation rénale et temporairement améliorée, quatre semaines auparavant, par la sulfamide. Le traitement par le sulfathiazol, prolongé trois jours sans aucun signe toxique, amena la guérison en quarante-huit heures ; une pyélographie montra qu'il s'agissait d'une pyélonéphrite ancienne.

Dans ces cas, le succès semble avoir été frappant. Néanmoins, il nous paraît que, malgré le caractère positif des hémocultures, il est peut-être exagéré de parler de septicémies, et qu'il s'agit plutôt de bactériémies conditionnées par une affection rénale.

Dans vingt-cinq autres cas d'infections urinaires, dont dix infections gonococciques, l'auteur a obtenu également des résultats fort intéressants et une réponse à peu près immédiate à la thérapeutique. Plusieurs de ces malades avaient été traités sans succès par la médication sulfamidée. Enfin l'auteur souligne que, du fait de l'élimination rapide du médicament, il est utile, pour maintenir sa concentration dans le sang, de l'administrer à doses répétées et relativement rapprochées.

JEAN LEREBOULLET.

Traitement des méningites à méningocoques par les sulfamides.

Hilmi N. Ulgen rapporte deux cas de méningococcie traités par la paraaminobenzol sulfamide. Le premier concerne une femme de vingt-six ans, atteinte de méningite peu intense et qui guérit complètement sans sérothérapie, après avoir ingéré 24 grammes de produit. Le deuxième cas concerne une femme de trente-deux ans atteinte d'une forme sévère avec état semi-comateux. La guérison fut obtenue par l'emploi simultané de la sérothérapie rachidienne et de la sulfamide donnée à la fois *per os* et par voie parentérale à la dose de 38gr,80 au total (*Türk Tib Cemiyeti Mecmuasi Yil* 6 (84) nº 3, p. 86, 1er mars 1940).

M. DÉROT.

Le Gérant : Dr ANDRÉ ROUX-DESSARPS. 5193-39. — Imprimé en France, à l'Imprimerie CRÉTÉ, CORBEIL.

LA GRANDEUR DES BESOINS VITAMINIQUES CHEZ L'HOMME (1)

PAR

M. JAVILLIER
Membre de l'Académie des Sciences;
Professeur à la Sorbonne
et au Conservatoire national des Arts et Métiers.

Chacun sait que les biologistes appellent vitamines des substances organiques dont la présence en faibles proportions dans les aliments de l'homme et des animaux est indispensable pour que les jeunes croissent, pour que jeunes et adultes assurent au mieux le fonctionnement de leur organisme, leur nutrition, leur équilibre nerveux, leur acuité sensorielle, leur reproduction, — substances d'une importance considérable pour le maintien de la santé et de la vie. L'absence ou l'insuffisance de vitamines dans le régime alimentaire entraîne des troubles organiques dits avitaminoses ou maladies par carence vitaminique.

Depuis trente ans, l'effort des médecins, des physiologistes et des chimistes a permis de pressentir, puis d'établir l'existence de ces vitamines, de les isoler, de reconnaître la nature chimique d'une dizaine d'entre elles, de les reproduire synthétiquement, souvent même de déterminer leur mode d'intervention dans les phénomènes physico-chimiques de la vie. Tâche immense qui est loin d'être achevée, mais qui a, dès maintenant, élevé un magnifique édifice de connaissances.

Parmi ces connaissances, il en est qui peuvent n'intéresser que les spécialistes, mais d'autres doivent être diffusées, pour que chacun en tire utilité, application, règle de vie. La grandeur de nos besoins en ces infiniment petits chimiques organiques est une de ces connaissances.

Elle n'est d'ailleurs point la plus commode à préciser, parce qu'elle ne peut intervenir que lorsque maintes connaissances préliminaires sont acquises, et puis parce que l'expérimentation sur l'homme est délicate, souvent même impossible à instituer. Maintes fois, le besoin minimum que l'on est conduit à admettre représente la quantité de telle vitamine capable de guérir ou prévenir quelque « symptôme » de l'avitaminose, sans que ce symptôme soit nécessairement ce qu'il y a de plus profond, de plus essentiel, celui qui traduit le mieux le trouble apporté par la privation de la vitamine. Souvent les données fournies résultent d'appréciations tirées des valeurs vitaminiques des régimes, les uns connus comme provoquant telle avitaminose, les autres l'évitant.

Enfin maints facteurs interviennent qui modifient la grandeur des besoins:

L'âge d'abord. — Les besoins du jeune en pleine croissance, de l'adulte, du vieillard ne sont pas équivalents.

Le sexe. — La femme a ses exigences propres, notamment pendant la grossesse et l'allaitement.

Puis le régime alimentaire. — Il n'y a pas une exigence vitaminique en elle-même, indépendante de tout ce que comporte, par ailleurs, l'alimentation ; il y a, au contraire, corrélation étroite entre tous les principes du régime ; plus ou moins d'aliments générateurs de sucres, plus ou moins de minéraux ou de tel élément, fer, calcium, phosphore, et tel besoin vitaminique peut être profondément modifié.

Enfin les maladies. — Le diabétique ou l'obèse, le rachitique ou l'hémophile seront justiciables de doses de vitamines qui ne seront pas les doses usuelles.

Nous allons tenter cependant de nous faire une idée des choses en faisant abstraction de maints détails.

La *vitamine A* est facteur de croissance et agent anti-infectieux. Sa carence entraîne la dénutrition, l'amaigrissement, des troubles de la vision, la xérophtalmie et des infections multiples. Si cette carence était totale et permanente, elle entraînerait la mort. Quelle doit être notre ration quotidienne en cette vitamine ?

Pour l'adulte, un milligramme et demi, dose présentant une certaine marge de sécurité.

Ce chiffre prononcé, il importe de le commenter. Il faut, en effet, savoir que l'homme reçoit cet indispensable facteur de vie sous deux formes : 1° la vitamine elle-même, l'axérophtol, $C_{20}H_{30}O$, dont vous avez ici la formule (Tableau I) avec son cycle non saturé, sa chaîne avec quatre fonctions éthyléniques conjuguées, sa fonction alcool; 2° un ensemble de substances qui n'ont peut-être pas, par elles-mêmes, l'activité vitaminique, mais qui sont génératrices de la vitamine, substances dont l'ingestion provoque les effets de la vitamine ; ce sont, notamment, les carotènes, carbures de formule $C_{40}H_{56}$, corps familiers qui constituent la matière colorante de la carotte et accompagnent la chlorophylle dans toutes les feuilles. Ainsi l'apport est double : la *vitamine* que nous apportent les aliments d'origine animale ; des *provitamines* que nous apportent surtout des aliments d'origine végétale. Au seul examen des formules, vous voyez que le passage des carotènes à la vitamine est simple ; il s'effectue par rupture en son milieu de cette longue chaîne carbonée et fixation d'eau.

Mais toute provitamine peut ne pas se trans-

(1) Conférence faite au Palais de la Découverte, le 16 février 1941.

TABLEAU I

Vitamine A (antixérophtalmique)

(axérophtol) $C_{20}H_{30}O$.

$H_3C \quad CH_3$ / C / H_2C / $C - CH = CH - \overset{CH_3}{C} = CH - CH = CH - \overset{CH_3}{C} = CH - CH_2OH$ / $C - CH_3$ / H_2C / CH_2

Axérophtol (vitamine A).

$H_3C \quad CH_3$ / C / H_2C / $C - CH = CH - \overset{CH_3}{C} = CH - CH = CH - \overset{CH_3}{C} = CH - CH =$ / $C - CH_3$ / H_2C / CH_2

$CH - CH = \overset{CH_3}{C} - CH = CH - CH = \overset{CH_3}{C} - CH = CH - C$ / $H_3C \quad CH_3$ / C / CH_2 / $H_3C - C$ / CH_2 / CH_2

Carotène β.

$H_3C \quad CH_3$ / C / H_2C / $C - CH = CH - \overset{CH_3}{C} = CH - CH = CH - \overset{CH_3}{C} = CH - CH =$ / $C - CH_3$ / H_2C / CH_2

$CH - CH = \overset{CH_3}{C} - CH = CH - CH = \overset{CH_3}{C} - CH = CH - C$ / $H_3C \quad CH_3$ / C / CH_2 / H / $H_3C - C$ / CH_2 / CH

Carotène α.

U. I. : 0,6 γ carotène.

Besoins chez l'homme : 1 mgr,5, dont 0 mgr,5 de vitamine proprement dite.

Principales sources alimentaires :

Pour 100 grammes.	Carotène.
	mg.
Épinards	6
Carottes	2
Citrouille	1,2
Laitue (verte)	1,2
Tomates	0,9
Cresson	0,9
Chou	0,6
Maïs	0,3
Lentilles	0,1
Pois	0,1

Pour 100 grammes.	Vitamine A.
	mg.
Hareng	0,09
Thon	0,30
Huître	0,12
Beurre	0,40-2
Jaune d'œuf	0,40-2
Foie de veau ; rein	0,20-6
Muscle	0-0,02
Lait (vache)	0,002-0,090
Huile de flétan	1500
Huile de foie de morue	22

former quantitativement en vitamine ; il y a un déchet lié à la structure même des provitamines. Si une seule molécule de β carotène engendre deux molécules de vitamine, la moitié seulement de la molécule de carotène α, par exemple, peut être génératrice de vitamine. Mais il y a aussi des causes physiologiques de déficit. Pour qu'une substance quelconque soit utilisée, il faut d'abord

que soit réalisée son absorption digestive et qu'ensuite les cellules adaptées au travail chimique de transformation aient conservé intacte leur activité biochimique. Si le foie doit jouer un rôle dans ces phénomènes — et c'est le cas, — celui-ci doit, d'une part, sécréter normalement la bile, qui joue son rôle dans l'absorption digestive, et, d'autre part, produire le catalyseur qui réalisera l'hydrolyse envisagée. Vous pressentez, dès lors, que la difficulté est grande d'apprécier quelle part peut revenir, pour l'apport de l'activité vitaminique, aux substances qui sont seulement des générateurs de la vitamine. Cette part ne saurait être la même chez tous les individus.

Comme il nous faut cependant acquérir une idée des choses, nous admettrons que, sous forme de vitamine proprement dite, il nous faut recevoir quotidiennement le tiers de la dose énoncée, soit $0^{mgr},500$. Ce chiffre est celui que nous avons admis au Comité de l'alimentation du Centre national de la Recherche. Mais il représente un chiffre limite, et il doit être pratiquement accru, triplé, par l'apport de caroténoïdes susceptibles d'engendrer environ 1 milligramme de la vitamine. Si nous admettons que, lors de la transformation des caroténoïdes en vitamine, le déficit lié à des causes chimiques et physiologiques est de 50 p. 100 (ce chiffre n'est pas prononcé au hasard), nous pouvons dire qu'un régime qui apporte quotidiennement 1 demi-milligramme de vitamine A et 2 milligrammes de caroténoïdes appropriés assure une honorable sécurité.

Nous traduisons les besoins en milligrammes parce que c'est la façon d'emblée intelligible de s'exprimer, mais il faut savoir que nous nous exprimons souvent en unités conventionnelles d'activité. Pour la vitamine A, l'unité internationale est l'activité de 0,6 γ de β-carotène ; le gamma ou microgramme étant le millième de milligramme.

Traduisant les grandeurs précédentes en U. I., nous dirons qu'il faut, par jour, à l'homme de poids moyen, à régime normal, 5 000 U. I., que représenteront 2 milligrammes de carotène plus 1 demi-milligramme de vitamine proprement dite.

Deux milligrammes de carotène = 3 333 U. I. Quant au demi-milligramme de vitamine proprement dite, si nous attribuons à celle-ci une activité qui soit double de l'activité du carotène, c'est-à-dire si 0,3 γ ont même activité physiologique que 0,6 γ de carotène, ce demi-milligramme représente 1 666 U. I. : 3 333 + 1 666 = près de 5 000.

Naturellement, les chiffres varieront suivant les rapports d'activité que nous établirons entre carotène et vitamine. L'on admet, en effet, qu'il faut entre 0,22 γ et 0,30 γ de vitamine pour équivaloir 0,6 γ de carotène.

Que sont, sur ce sujet, les suggestions des auteurs ? Si l'on s'en réfère aux expériences sur le rat (Miss Coward et d'autres auteurs), l'on trouve que 2 γ de carotène permettent une nette reprise de la croissance chez cet animal carencé éprouvé au moment où la courbe montre nettement un plateau, mais sans le guérir complètement des accidents accompagnant l'arrêt de croissance et notamment de la xérophtalmie. Si le besoin était proportionnel au poids, on en déduirait, pour un homme de 65 kilogrammes, un besoin minimum de carotène de 1 300 γ, soit, en vitamine, 650 γ. Mais il est entendu que ce serait là une dose limite, insuffisante pour assurer l'équilibre physiologique. Pour atteindre à celui-ci, il convient, d'après les expériences sur l'animal, de multiplier ces chiffres par 4, ce qui donne 5 200 γ de carotène ou 2 600 γ de vitamine = 8 666 U. I.

Mais l'on ne saurait passer de l'animal à l'homme par une simple considération de poids. Rose, qui, sans raison bien formelle, a lié ses calculs à la valeur énergétique de la ration, donne pour l'homme des chiffres compris entre 1 500 et 4 200 U. I. D'autres auteurs étagent leurs appréciations entre 2 000 et 8 000 U. I. Rudy indique comme dose juste suffisante pour parer aux plus urgents besoins 500 γ de vitamine, correspondant, dit-il, à 1 000-1 500 γ de carotène ; mais l'optimum serait de 1 000 à 2 000 γ de vitamine. Mettons le chiffre moyen : 1 500 γ de vitamine, correspondant à 3 000-4 500 γ de carotène = 5 000 à 7 500 U. I.

Il y a deux ans, mes collaborateurs P. Meunier et Y. Raoul ont cherché à établir une formule permettant de déterminer la grandeur des besoins en vitamines des animaux d'après leur taille. Faisant état d'une série de données expérimentales, ils ont mis en avant la formule $V = K.M^{\alpha}$, où K est une constante qui varie avec chaque vitamine et où α est, en tout cas, voisin de 0,72.

Utilisant cette formule, nous calculons, pour un homme de 65 kilogrammes, 2 015 U. I., soit 1 209 γ de carotène ou 604 γ de vitamine (si la correspondance vitamine-carotène s'établit à 0,3 γ pour 0,6 γ) et 443 γ (si la correspondance s'établit à 0,22 γ pour 0,6).

Mais voici une appréciation basée sur une expérience longue et précise faite sur l'homme même. K.-H. Wagner a, pendant six mois, soumis dix personnes de bonne volonté et en bonne santé à un régime couvrant largement leurs besoins en énergie et aliments essentiels, mais pauvre en caroténoïdes et vitamine A.

L'auteur a suivi les carences en étudiant par périodes l'adaptabilité des sujets à la vision crépusculaire. Tous les sujets deviennent, en effet, héméralopes. L'auteur mesure leur héméralopie avec l'adaptomètre de Nagel. Dans mon

laboratoire, le Dr Garabédian et M. P. Meunier utilisent un photo-adaptomètre de leur invention qui permet de déterminer la valeur de l'excitation-seuil à laquelle l'œil, préalablement ébloui et ayant épuisé son pourpre rétinien, est capable de répondre.

Wagner a, en outre, apprécié les variations du champ de vision des couleurs. La carence est, en effet, marquée par un déplacement des zones de sensibilité de la rétine aux couleurs. Il y a, notamment, un curieux déplacement interne de la zone de vision du jaune.

L'auteur a encore suivi ses carences par les variations quantitatives et morphologiques subies par les éléments figurés du sang, par les variations du temps de saignement, les diminutions de poids des sujets, etc...

Il a guéri ses malades volontaires en leur faisant ingérer du carotène ou une préparation de vitamine A, améliorant progressivement les troubles visuels et tous autres phénomènes. Il a enfin suivi l'élimination du carotène et de la vitamine par les fèces et l'urine, et voici ses deux principales conclusions :

1° Il faut, en carotène, une dose quotidienne de 5 000 U. I., soit 3 milligrammes, pour atteindre à de pleines guérisons ;

2° Il faut, en vitamine A, une dose moitié moindre, soit, dit l'auteur, 2 000 à 2 500 unités ; nous dirons plus volontiers qu'il faut le même nombre d'unités, soit 5 000, mais représentées ici par un poids de vitamine égal à 50 p. 100 de celui du poids de carotène, soit 1 mgr,50 de vitamine. L'auteur a justifié la valeur physiologique du carotène vis-à-vis de la vitamine ; il est possible, d'ailleurs, que celle-ci varie plus largement que Wagner ne l'avance. En tout cas, il est sage de ne pas compter sur le seul apport de caroténoïde, mais d'assurer toujours une fraction de l'activité vitaminique A par la vitamine elle-même. La proposition tendant à admettre comme normes pour l'adulte 1 demi-milligramme de vitamine et 2 milligrammes de caroténoïdes provitaminiques nous paraît raisonnable.

Chez l'enfant recevant une nourriture variée normale, les besoins sont couverts avec 2 500 U. I., soit un quart de milligramme de vitamine proprement dite plus 1 milligramme de caroténoïdes provitaminiques.

Il n'y a pas à parler de l'enfant au sein, qui reçoit de la mère quantité suffisante de vitamine A si la nourrice est elle-même au régime adéquat. Le lait de vache est un peu moins riche que le lait de femme; le passage du lait de la nourrice au lait de vache s'accompagne d'une sensible diminution de l'ingestion de vitamine A, qu'il y a lieu de compenser.

La *vitamine B_1*, aneurine ou thiamine, dont le tableau II rappelle la structure, guérit ou prévient le béribéri humain et la polynévrite aviaire ; elle joue un rôle dominant comme facteur de protection et d'équilibre du système nerveux. Son action s'interprète par le rôle qu'elle joue sous forme d'une certaine diastase, la carboxylase, dans le métabolisme des principes hydro-

TABLEAU II

Vitamine B_1 (antinévritique)

(aneurine ou thiamine) $C_{12}H_{18}O_2N_4S$.

```
                                CH3
      N = CH                    |
      |    |                    C = C — CH2 — CH2OH
H3C — C    C — CH2 — N<         |
      ||   ||                   CH — S
      N — C — NH2    OH
```

U. I. : 10 milligrammes d'un adsorbat renfermant environ 3 γ d'aneurine.

Besoins chez l'homme adulte normal : environ 1 mgr,5 par jour.

Principales sources alimentaires :

Pour 100 grammes.	mg.
Levure de bière (sèche)	6-18
Céréales	0,200-0,750
Germes de céréales	1,5-4,5
Carottes	0,186
Cresson	0,150
Laitue	0,270
Chou	0,120
Épinards	0,150
Tomates	0,120
Lentilles	0,400
Haricots	0,360
Pois	0,400
Pain (avec farine à 82 p. 100)	0,130
Oranges	0,300
Pommes de terre	0,120

Pour 100 grammes.	mg.
Foie	0,300-0,900
Rein	0,300-0,900
Cervelle	0,150
Jaune d'œuf	0,300-0,900
Huître	0,300
Lait	0,060
Viande	0,150-0,900
Extrait de levure	22
Extrait de malt	0,400

carbonés ou plutôt des acides — alcools et céto-acides résultant de leur dégradation physiologique.

Les données sur la grandeur de nos besoins en cette vitamine ne sont pas complètement cohérentes. Une difficulté résulte du fait que l'on s'exprime souvent en U. I. et que cette unité n'est pas admirablement fixée. C'est celle de 10 milligrammes d'un certain produit d'adsorption de la vitamine obtenu sur terre à foulon à partir d'un extrait acide de polissures de riz. L'incertitude naît de ce que l'adsorbat ne renferme pas seulement la vitamine B_1, mais des traces d'autres vitamines du groupe B, et surtout de ce que sa teneur en B_1 peut n'être pas constante. L'on a dit, en effet, que l'U. I. pouvait renfermer entre 2 et 5 γ d'aneurine. D'après Mme Randoin et M. Le Gallic, elle correspond à 3,1 γ d'aneurine ; d'après P. Meunier et Blanchain, à 2,8 γ. Nous admettrons 3 γ et souhaiterons que cette quantité du produit défini représente l'unité physiologique.

Si, admettant cette correspondance, nous relevons les chiffres de la littérature, nous trouvons les suivants :

	U. I.	VITAMINE EN γ
Harris et Leong.	250 à 500	750 à 1 500
Au-dessous de 200 U. I. (= 600 γ), la dose est insuffisante.		
200 U. I. (600 γ) représentent la dose minima.		
Steep	»	750 à 1 000
Cowgill	300 à 360	900 à 1 080
Rose	250 à 400	750 à 1 200
Baker Wright	200 à 1 000	600 à 3 000
Salter	»	500
Gounelle	500 U. I. insuffisantes	
	675 U. I. convenables	2 025
Rudy		500 à 1 000
Comité de la nutrition (U. S. A.)	200 U. I. minimum.	600
Conseil de pharmacie (U. S. A.)	200 U. I. minimum.	600
Conseil de pharmacie (pour enfant)	50 U. I.	150
Comité de l'alimentation (C. N. R. S.)		1 500
L'application de la formule Meunier-Raoul donne, pour un homme de 70 kg		900

Un point important à noter est que la dose nécessaire de la vitamine dépend dans une très large mesure de la ration hydrocarbonée. Mme Randoin, avec M. Simonnet, puis M. Lecoq, a particulièrement souligné le lien entre vitamine B_1 et métabolisme hydrocarboné. Avec un régime enrichi en glucides, surtout en sucres rapidement assimilables, et pauvre en vitamine B_1, éclatent rapidement des phénomènes d'intoxication avec symptômes de polynévrite.

Aussi paraît-il raisonnable de calculer l'apport utile de vitamine B_1 d'après la quantité d'hydrates de carbone digestible du régime ou même, plus simplement, — et aussi exactement sans doute si la vitamine intervient, comme le pense M. Lecoq, dans le métabolisme des trois groupes de principes alimentaires, — d'après la valeur calorifique du régime. Cowgill admet que le rapport $\frac{\text{vitamine}}{\text{valeur calorifique}}$ doit être égal au moins à 2 et atteindre plutôt 2,5. Pour comprendre ce rapport, il faut dire que, dans le travail de Cowgill, la quantité de vitamine est exprimée en milligrammes d'une certaine préparation dont 20 milligrammes égalaient une U. I. Pour avoir un rapport de 2 avec un régime de 2 400 calories, il aurait fallu 4 800 milligrammes du produit Cowgill, soit 720 γ de vitamine. Pour un rapport de 2,5, 6 000 milligrammes correspondant à 900 γ de vitamine. Les rapports $\frac{\text{vit. } B_1 \text{ expr. en } \gamma}{\text{calories}}$ vaudraient alors respectivement 0,300 et 0,375. Donnons-nous une marge de sécurité en admettant le rapport 0,5 ; nous dirons alors que la dose optima de B_1 est, en γ d'aneurine, la moitié de la valeur énergétique de la ration exprimée en grandes calories. Pour une ration de 2 400 calories, la dose utile est 1 200 γ. Nous avons vu que plusieurs auteurs vont au delà. D'aucuns dépassent 2 000 γ. Sur ce tableau (tableau II) nous nous sommes rallié au chiffre moyen de 1 500 γ.

On détermine si l'apport est suffisant par l'examen de l'urine. L'excrétion d'aneurine s'établit entre 12 et 35 U. I., soit 36 à 105 γ, avec une moyenne autour de 60 γ. Un chiffre au-dessous de 60 γ est faible ; au-dessous de 36 γ, il y a insuffisance de B_1 dans le régime alimentaire.

L'on recherche aussi comment l'organisme répond à l'ingestion d'une certaine quantité d'aneurine. Si le régime est suffisant, la réponse est immédiate ; il y a augmentation de l'excrétion.

La *vitamine B_2*, la riboflavine (voy. sa formule sur le tableau III), est un pigment jaune, présent, notamment, dans le lait (la légère teinte du petit-lait lui est due) ; elle se comporte, ainsi que A et B_1, comme agent de croissance. Vous ne serez pas sans remarquer que ces trois vitamines A, B_1, B_2, indispensables à l'adulte, conditionnent aussi la croissance des jeunes êtres ; leur présence en quantité suffisante est indispensable dans les rations alimentaires de nos enfants.

Dans nos laboratoires, pour que de jeunes

TABLEAU III

Vitamine B_2 (d'utilisation nutritive)

(riboflavine) $C_{17}H_{20}N_4O_6$

```
                 OH   OH   OH
                  |    |    |
        ┌─CH2 — C — C — C — CH2OH
        |         |    |    |
        |         H    H    H
        |
      CH  N    N
H3C — C//\C/\C//\CO
      |    ||    |    |
H3C — C\\/C\/C\/NH
      CH  N    CO
```

U. S. : 2,5 γ. *Besoins chez l'homme adulte normal :* environ $1^{mgr},5$ par jour.

Principales sources alimentaires :

Pour 100 grammes.	mg.	Pour 100 grammes.	mg.
Levure de bière	3,7 à 7,5	Foie	2
Épinards	0,900	Rein	2
Tomates	0,050	Muscle	0,375
Chou-fleur	0,150	Jaune d'œuf	0,375
Froment	0,275	Blanc d'œuf	0,400
Maïs	0,300		
Pommes de terre	0,075	Lait de vache	0,100
Carottes	0,100		

rats aient une croissance normale, il faut que leur régime, par ailleurs correct, leur apporte une moyenne quotidienne de 5 γ de B_2. L'on n'a pas ici fixé d'U. I. L'unité physiologique définie par Sherman et Bourquin provoque, chez le rat d'environ 50 grammes au début de l'expérience, un gain de poids hebdomadaire de 3 grammes et correspond sensiblement à 2,5 γ de riboflavine. La croissance normale du rat impliquerait ainsi l'apport quotidien de 2 unités de B_2.

Les exigences de l'homme n'ont pas été l'objet d'expériences directes. Peut-être est-ce pourquoi les auteurs s'accordent à les estimer à 1 milligramme — $1^{mgr},5$ — 2 milligrammes.

En appliquant la formule Meunier-Raoul, l'on trouve $1^{mgr},7$. Au Comité de l'alimentation du Centre de la Recherche, nous avons adopté le taux de $1^{mgr},5$. Nous nous en tiendrons à ces appréciations, que l'on pourrait souhaiter mieux contrôlées. Mais il y a des raisons techniques à cette insuffisance. Les symptômes jusqu'ici connus de l'avitaminose B_2 sont moins caractéristiques que ceux d'autres avitaminoses et peu susceptibles de mesures. Faiblesse de la vue, photophobie, congestion cornéenne, sont parmi les symptômes décrits ; la cataracte ne serait pas sans lien avec l'avitaminose B_2. La fonction essentielle de B_2 est de participer à la constitution d'un ferment qui joue un grand rôle dans les phénomènes d'oxydo-réduction cellulaire.

Le groupe des vitamines B comporte d'autres substances qui, utiles à certains Mammifères et Oiseaux, ne paraissent pas toucher directement l'espèce humaine. Il n'en est pas de même des vitamines B_6 et P.P, qui appartiennent au même groupe (voy. tableau IV).

La *vitamine B_6*, ou adermine, dont la carence est marquée chez le rat par des érythèmes, des ulcérations sur les pattes, l'extrémité des oreilles et du nez, paraît avoir un réel intérêt pour l'espèce humaine. L'on a décrit aux États-Unis des cas de cheilosis des lèvres qui étaient guéris par B_6 ou par des aliments qui en renferment (levure, froment, maïs, muscles de poisson, foie). Nous connaissons la nature chimique de B_6 ; c'est la 2-méthyl-3-hydroxy-4-5-dihydroxyméthyl-pyridine. Si les besoins de l'homme peuvent se déduire de ceux du rat, qui sont par jour d'environ 10 γ d'adermine, ceux de l'homme seraient de l'ordre de 2 milligrammes. Ce sont des doses beaucoup plus considérables de cette vitamine « antidermatitique » qui ont été employées à titre thérapeutique.

La *vitamine antipellagreuse* (P.P) est le remède spécifique de la pellagre, maladie qui n'intéresse pas beaucoup nos régions, mais fréquente en d'autres, notamment celles où le maïs est trop exclusivement aliment de base. C'est la même vitamine qui prévient ou guérit la maladie de la langue noire (*black tongue*) du chien, la pellagre du singe et du porc — toutes maladies qui ont de grandes affinités.

La vitamine antipellagreuse a été identifiée à l'acide et à l'amide nicotinique (ce dernier étant la forme de stockage). L'on connaît assez

TABLEAU IV

Vitamine B_6 (antidermatitique)
(adermine) $C_8H_{11}O_3N$.

```
              C — CH2 OH
            ╱   ╲
 HO  —  C         C — CH2OH
        ║         |
        |         CH
 H3C — C          ╱
            ╲   ╱
              N
```

U. : ? *Besoins chez l'homme :* 2 milligrammes (?).

Sources alimentaires :

Froment.	Foie.
Maïs.	Chair des poissons.

Vitamine P.P (antipellagreuse)
(acide et amidé nicotiniques) $C_6H_5O_2N$ et $C_6H_6ON_2$.

```
        CH                        CH
      ╱    ╲                    ╱    ╲
  HC         C — CO2H       HC         C — CONH2
  ║          |              ║          |
  HC         CH             HC         CH
      ╲    ╱                    ╲    ╱
        N                         N
```

U : ? *Besoins chez l'homme :* 50 milligrammes.

Sources alimentaires :

Levures	+ + +	Viande fraîche	+ + +
Germes de blé	+ + +	Foie	+ + +
Légumes (tomates, etc.)		Lait.	
		Jaune d'œuf.	+ + +

bien les besoins du chien, du porc et du singe. Chez l'homme, l'on a déterminé les doses utiles contre la pellagre typique et vis-à-vis d'un syndrome comportant anorexie, glossite et accidents digestifs, lésions cutanées et troubles mentaux, porphyrinurie. Pour les doses courantes, celles qui suffisent pour que la vitamine joue, avant tout incident, son rôle préventif, et notamment son rôle de défense de l'intégrité peaucière, il est délicat de prononcer un chiffre. Il semble que celui-ci, relativement élevé, s'établisse autour de 50 milligrammes par jour. C'est la viande surtout qui nous apporte la vitamine P.P, la levure ou un extrait de levure étant, par ailleurs, le moyen le plus simple d'améliorer notre ravitaillement en ce facteur essentiel.

Tandis que les principes précédents sont, par leur nature chimique, bien éloignés de nos principes alimentaires fondamentaux, la *vitamine C antiscorbutique* est en relation de constitution avec les sucres. L'acide ascorbique $C_6H_8O_6$ répond à la formule développée qui figure sur le tableau V.

C'est une « vitamine » pour l'homme, comme pour le cobaye et le singe, puisque ces espèces doivent trouver ces substances toutes faites dans leurs aliments, mais beaucoup d'espèces animales — rat, souris, pigeon, — peuvent se passer d'un apport extérieur d'acide ascorbique ; elles sont capables de produire elles-mêmes le principe nécessaire. Pour celles-ci, l'acide ascorbique est une « hormone ».

La vitamine C s'éloigne encore des autres vitamines par la grandeur des quantités nécessaires.

Avant d'énoncer un chiffre, l'on peut se demander à quoi l'on reconnaîtra que la quantité optima est atteinte. Si l'on considère qu'il suffit d'inhiber tout symptôme de scorbut, la dose utile reste relativement modeste. Chez le cobaye, animal de choix pour l'étude expérimentale de l'avitaminose C, une dose quotidienne de 1 milligramme pour un animal de 300 grammes (soit $3^{mgr},3$ par kilo) [Szent-Gyorgy] évite le scorbut, mais non, comme l'a montré Mouriquand, les dystrophies osseuses. Celles-ci s'établissent progressivement et, au bout de quelques semaines, l'animal présente les signes cliniques du rhumatisme chronique. Pour éloigner toute manifestation pathologique, il faut atteindre au moins $1^{mgr},5$, soit 5 milligrammes par kilogramme d'animal (Dann et Cowgill). D'aucuns vont même jusqu'à 7 milligrammes par kilogramme (Kramer et Herman).

Chez l'homme adulte, les quantités minima, celles qui sont strictement indispensables pour que le sujet soit libéré de tout accident scorbutique, s'établissent entre 10 et 27 milligrammes.

En tablant sur un poids corporel moyen de 65 kilogrammes, cela fait entre 0mgr,29 et 0mgr,41 par kilogramme (en chiffres ronds, 0mgr,3 à 0mgr,4). L'on voit que les exigences de l'homme, rapportées au kilogramme de matière vivante, sont très inférieures à celles du cobaye.

Si nous devons, pour l'homme, atteindre l'optimum en accroissant le chiffre de base dans la mesure où nous l'accroissions pour le cobaye, nous calculons, en prenant comme point de départ la valeur 0,4, que la dose requise s'élève à 0mgr,6 par kilogramme, ce qui fait 36 milligrammes pour un homme de 60 kilogrammes ; 39 pour un homme de 65 kilogrammes, et 42 pour un homme de 70 kilogrammes. Ce sont effectivement des chiffres de cet ordre de grandeur (30 à 50 milligrammes) qui sont habituellement mis en avant.

Mais l'on peut se demander si ces chiffres sont vraiment suffisants. Ils sont, en tout cas, inférieurs à ceux qui correspondent à la saturation de l'organisme, à ceux qui réalisent pour les organes, et notamment les glandes endocrines, la charge maxima. Le Dr Giroud et ses collaborateurs ont beaucoup insisté sur la nécessité d'envisager, pour la ration normale d'acide ascorbique, des chiffres supérieurs aux chiffres classiques ; ils mettent en avant des chiffres de 70 et même jusqu'à 100 milligrammes par jour. Dès les premières études sur l'acide ascorbique, Beszonoff avait déjà apprécié la quantité utile à 78 milligrammes. Daniel et Munsell donnent 75 milligrammes comme dose optima pour l'entretien d'un homme de poids moyen. La formule Meunier-Raoul donne 76 milligrammes pour un homme de 60 kilogrammes, 85 milligrammes pour un homme de 70 kilogrammes. Notre Comité de l'alimentation s'est arrêté au chiffre de 75 milligrammes, ce qui — l'unité physiologique de vitamine C étant 0mgr,05 — correspond à 1 500 U. I.

TABLEAU V

Vitamine C (antiscorbutique)
(acide ascorbique) $C_6H_8O_6$.

```
     OH  OH          H
     |   |           |
OC — C = C — CH — C — CH2OH
|            |    |
|____ O _____|    OH
```

U. I. : 50 γ = (0mgr,05).

Besoins chez l'homme adulte normal : 75 milligrammes.

Principales sources alimentaires :

Pour 100 grammes.	mg.	Pour 100 grammes.	mg.
Oranges	60	Foie	25
Citrons	60	Tissus nerveux	16
Mandarines	50	Rein	7
Tomates	50	Muscles	1-7
Persil	120	Sang	1
Chou	100	Lait (vache)	0,1 à 2,5
Raifort	160		
Cresson	67	Acide ascorbique synthétique.	
Pissenlit (vert)	60		
Rutabaga	80		
Laitue	30		
Pommes de terre	15		
Pommes	3		
Piment	100		
Oignons	20		

L'état de saturation de l'organisme se reconnaît à la teneur du plasma sanguin en acide ascorbique, au taux de l'élimination urinaire du même acide, et à la réaction de l'organisme à l'ingestion d'une dose élevée de la vitamine.

Le plasma renferme peu d'acide ascorbique : 1 à 2 milligrammes pour 100 centimètres cubes, en vitamine, et son produit d'oxydation, l'acide déhydro-ascorbique. Au-dessous de 1 milligramme jusqu'à environ 0mgr,5, on peut considérer l'apport alimentaire comme encore suffisant. Au-dessous de 0mgr,5, l'apport alimentaire en vitamine est insuffisant ; l'organisme est en état de précarence.

L'urine d'un sujet normal renferme, pour l'émission des vingt-quatre heures, au moins 20 milligrammes d'acide ascorbique, le chiffre variant avec la richesse de l'alimentation en vitamine C. Chez un sujet amplement pourvu de vitamine C par son régime, l'absorption d'une forte dose d'acide ascorbique (plusieurs centaines de milligrammes) est marquée par une forte ascension dans l'élimination de l'acide ; il n'y a pas rétention marquée de celui-ci. Un sujet qui excrète moins de 15 milligrammes d'acide ascorbique doit être supposé en état de déficience C ; une forte prise de vitamine ne se traduit pas par une augmentation de l'excrétion. Celle-ci ne

survient que lorsque les besoins organiques ont été satisfaits (test de Harris et Ray).

Les besoins de l'enfant sont relativement plus élevés que ceux de l'adulte ; 5 à 10 milligrammes peuvent suffire à éviter le scorbut, mais il en faut de 20 à 50, suivant l'âge, pour assurer le développement optimum. Pour l'enfant nouveau-né, l'application de la formule déjà mentionnée conseille 10 milligrammes, soit 3 milligrammes par kilogramme ; nourri au sein, l'enfant en reçoit d'ailleurs beaucoup plus (40 à 50 milligrammes). Pour un enfant de dix-huit mois pesant 10 kilogrammes, la formule donne 21 milligrammes, soit 2 milligrammes environ par kilogramme. Pour l'enfant, l'on peut prendre comme base de calcul 2 milligrammes par kilogramme corporel ; l'on est d'ailleurs loin du niveau vitaminique assurant la saturation, et l'on peut sans inconvénient, et même avec avantage, aller au delà.

Un enfant de 7 kilogrammes doit, d'après Harris, éliminer quotidiennement 2 milligrammes environ d'acide ascorbique ; au-dessous, il est en imminence d'accidents scorbutiques.

La *vitamine D antirachitique* intéresse surtout l'enfant. Chacun sait que le rachitisme est une maladie caractérisée par des troubles de l'ostéogenèse, par un retard dans la calcification des os ; elle se traduit notamment par l'incurvation de la colonne vertébrale et d'autres malformations osseuses. C'est donc, avant tout, à l'être jeune qu'il convient de fournir quantité suffisante de vitamine D, et il faut le faire en temps utile. C'est la dose protectrice qu'il faut rechercher avant la dose curative. Or l'on ne peut, sans hésitation, dire quelle est la grandeur de cette dose protectrice, car les indications ne sont pas concordantes. C'est ce défaut de concordance que je voudrais d'abord analyser.

Il connaît plusieurs causes : 1° il n'y a pas *une* vitamine antirachitique ; il y a *des* vitamines antirachitiques.

Celle que contient l'huile de foie de morue n'est pas celle que nous préparons dans nos laboratoires par irradiation ultra-violette de l'ergostérol. Les formules du tableau VI rendent compte de leur différence de structure. Or la vitamine

TABLEAU VI

Vitamine D (antirachitique)

(calciférol) $C_{28}H_{44}O$

(vitamine naturelle) $C_{26}H_{44}O$

CH_3 ; CH_3 ; CH_3 ; CH_2 — CH — CH — CH = CH — CH — CH $< \begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}$; C ; H_2C ; CH_2 ; CH_2 ; H_2C ; H_2C ; C ; CH_2 ; H_2C ; CH ; C ; $\begin{matrix} HO \\ H \end{matrix} > C$; CH ; C ; CH_2 ; CH

Calciférol.

CH_3 ; CH_3 ; CH_2 — CH — CH — CH_2 — CH_2 — CH_2 — CH $< \begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}$; C ; H_2C ; CH_2 ; CH_2 ; H_2C ; H_2C ; CH_2 ; H_2C ; C ; CH ; C ; $\begin{matrix} HO \\ H \end{matrix} > C$; CH ; CH_2 ; CH

Vitamine naturelle.

U. I. : 0,025 γ. *Besoins chez l'homme* : $0^{mgr},010$.

Principales sources alimentaires :

Les aliments végétaux ne renferment pratiquement pas de vitamine D (sauf le cacao). Plusieurs acquièrent une notable activité par irradiation U. V.

Pour 100 grammes.	mg.
Jaune d'œuf	0,005
Beurre	0,00007 à 0,003
Lait	0,00003 à 0,001
Chair des poissons	0,002 à 0,025

Pour 100 grammes.	mg.
Huile de foie de poissons	0,007 à 70
Foie des animaux de boucherie.	0,0002 à 0,001
Ris de veau	0,003

naturelle est plus active que la vitamine artificielle d'environ 60 p. 100.

2° Les besoins en cette vitamine varient dans une très large limite avec la composition de régime alimentaire et surtout avec le rapport qui s'établit dans ce régime entre le phosphore et le calcium, c'est-à-dire entre les éléments qui doivent notamment servir à constituer le phosphate tricalcique des os. Le rapport $\frac{P}{Ca}$ est-il favorable ? égal à 0,7 ? Les besoins en vitamine sont restreints. Les expériences sur l'animal montrent qu'avec un régime bien équilibré, notamment en ce qui concerne ce rapport, l'on peut maintenir les animaux en bon état, sans apparition, à l'examen radiographique, de la moindre manifestation de rachitisme. Inversement, un déséquilibre profond du régime minéral, une forte déficience en phosphore pour une dose élevée de calcium entraînent en un temps extrêmement court les signes nets du rachitisme. Le besoin en vitamine est lié essentiellement à la composition minérale du régime. Le besoin serait insignifiant avec un régime à tous égards parfait.

3° Le besoin en vitamine antirachitique dépend du mode de vie du sujet. Vit-il au grand air et à la lumière solaire ? ou, au contraire, plus ou moins étroitement confiné ? Les besoins en vitamine d'origine alimentaire varieront du tout au tout. L'enfant qui mène une vie hygiénique, dont la peau est, dans la belle saison, abondamment baignée par les radiations lumineuses, transforme les stérols activables de ses téguments en vitamine D. C'est la lumière qui est l'artisan de cette transformation.

L'on conçoit comment, ces trois raisons jouant dans les recherches faites pour apprécier la dose protectrice de vitamine D, on arrive à des notions peu cohérentes. La dose protectrice varie sous la plume des auteurs entre 3,5 γ et 20 γ par vingt-quatre heures, parfois même jusqu'à près de 40 γ ; mais la plupart des appréciations se pressent autour de 10 γ ; c'est ce nombre que nous retiendrons. Il est entendu qu'il s'agit là d'une dose protectrice pour un enfant dont le régime n'est pas absurdement déséquilibré.

S'il s'agissait non plus de dose protectrice, mais de dose curative, la dose utile serait beaucoup plus grande, cinq fois plus par exemple, et même davantage, mais je ne m'aventurerai pas sur ce terrain. L'on a, d'ailleurs, en l'examen radiographique, un excellent moyen de suivre la carence D et la marche des guérisons. Chez nos animaux de laboratoire, carences et guérisons s'observent magnifiquement, et l'on est étonné des durées brèves qui entraînent des décalcifications bien visibles ou, inversement, des recalcifications.

Mais l'enfant n'est pas seul à requérir de la vitamine D ; l'adulte aussi ; mais ses besoins sont moins impérieux.

La *vitamine E*, dite de reproduction, est d'une importance physiologique considérable, puisque son absence dans le régime entraîne, chez les animaux mâles, la stérilité par dégénérescence de l'épithélium germinal et, chez les femelles, la stérilité par arrêt de l'évolution du fœtus. Sans doute n'est-il point de carence vitaminique qui n'ait plus ou moins son incidence sur l'aptitude à la reproduction, mais la carence E est à cet égard spécifique.

L'unité d'activité physiologique a été définie : la quantité de vitamine qui, administrée en une seule fois, le jour de la copulation, à une rate éprouvée inféconde, entraîne la disparition de la stérilité. $1^{gr},50$ d'huile de germe de blé suffisent à provoquer ce résultat.

TABLEAU VII

Vitamine E (antistérilité)

(α-tocophérol) $C_{29}H_{50}O_2$.

```
            CH3
            |
            C    CH2
HO — C //\ C/ \ CH2                 CH3                           CH3                                   CH3
       |     ||    |                 |                             |                                     |
H3C — C|     ||    |C < CH2—CH2—CH2—CH—CH2—CH2—CH2—CH—CH2—CH2—CH2—CH—CH
        \\ / C \ /      CH3                                                                               3
            C    O
            |
            CH3
```

U. E. : quantité assurant la grossesse normale.

Besoins : 1 milligramme par jour.

Sources alimentaires :

Huile de germe de blé.	Chair musculaire.
Embryon des céréales.	Foie.
Feuilles fraîches (laitue, etc.).	Graisses animales.
Huiles végétales.	Beurre.
Cacao.	Jaune d'œuf.

Les jeunes rats issus de mères hypovitaminées présentent des troubles neuro-musculaires décrits par Evans et Burr ; la mortalité de ces jeunes est élevée, 42 p. 100 pendant la lactation. Il suffit d'administrer à la mère, en temps utile et en une fois, 10 milligrammes d'α-tocophérol (voy. sa formule sur le tableau VII) pour prévenir tout accident, ou de donner journellement aux jeunes 1 milligramme de tocophérol à partir du dixième jour, ou 3 milligrammes à partir du troisième. La même dose donnée plus tardivement n'a plus d'effet utile.

Mais dans l'espèce humaine ? direz-vous. L'on calcule que, chez les mères, la dose utile est de 250 milligrammes pour toute la période de la grossesse, soit environ 1 milligramme par jour.

Les vitamines auxquelles je dois encore faire allusion seront l'objet d'un très bref rapport, parce que, même si nous connaissons quelque chose de leur activité et de leur constitution, nous ne pouvons être encore précis sur les besoins de l'homme.

La *vitamine K* est une substance liposoluble, dite vitamine anti-hémorragique, qui, chez des individus présentant une diminution de la coagulabilité du sang, ramène celle-ci à la durée normale. Envisagée d'abord comme n'intéressant que les Oiseaux, cette vitamine intervient chez des Mammifères, le lapin, le rat, et certainement aussi chez l'homme. Chaque fois qu'il y a diminution du taux de prothrombine plasmatique, la vitamine intervient favorablement ; elle paraît agir sur la formation de cette prothrombine. Nous savons depuis peu ce qu'elle est chimiquement ; c'est la méthyl-2 phytyl-3 naphtoquinone-1-4, le groupement phytyl n'étant pas indispensable à l'activité. La source de cette vitamine est double : les aliments sans doute, mais aussi les bactéries intestinales qui sont capables de la synthétiser. La grandeur des besoins de l'homme serait de l'ordre du milligramme. Deux observations à faire à cet égard : 1° cette vitamine, contrairement au tocophérol dont nous parlions tout à l'heure, n'est pas mise en réserve par l'organisme ; par conséquent, il faut que l'apport en soit fréquemment renouvelé ; 2° la limite des doses utiles paraît assez étroite (MM. Meunier, Hinglais, Bovet et Dreyfuss) ; l'on atteint vite la zone où ce n'est plus une action utile que l'on observe, mais une action nocive et, chose curieuse, une action qui se traduit par un retard du temps de coagulation. Notion qui nous intéresse peu ici, où nous traitons la question du point de vue alimentaire, mais qui doit retenir l'attention des thérapeutes.

Enfin la *vitamine P* vient en cette place, car elle intéresse aussi le système circulatoire. Elle agit sur les capillaires, guérit la perméabilité de ceux-ci à l'albumine (on l'a appelée vitamine de perméabilité). C'est sa carence qui, associée à la carence C, entraînerait, d'après Szent-Gyorgy, les phénomènes hémorragiques du scorbut. Ce savant identifie la vitamine P avec l'hespéridine et l'ériodictyol, hétérosides présents dans l'orange. Mes collaborateurs, MM. Lavollay et Neumann,

TABLEAU VIII

Vitamine K (antihémorragique)

$C_{31}H_{46}O_2$.

```
  CH  CO
HC//\C/\C — CH3
 |   ||  |              CH3          CH3                CH3               CH3
 |   ||  |              |            |                  |                 |
HC\  C  /C—CH2—CH=C—CH2—CH2—CH2—CH—CH2—CH2—CH2—CH—CH2—CH2—CH2—CH
  \\/ \/                                                                  |
  CH  CO                                                                  CH3
```

U : 1 γ de 2-méthyl-naphtoquinone-1-4.

Besoins chez l'homme : 1 milligramme (?).

Sources alimentaires :

Maintes plantes vertes. Fromages.
Graisses animales.

Vitamine P (dite de perméabilité)

(Divers hétérosides flavanoniques).

```
      CH  O            CH    C—OH
HO—C//\C/\CH — C//        \\C — OH
   |   ||   |      \\      /
   |   ||   |       CH   CH
 HC\   C  /CH2
    \\/ \/
     C   CO
     |
     O — C6H11O5
```

Ériodictyol-glucoside.

Besoins ?

```
      CH  O            CH    C—OH
HO—C//    \CH — C//        \\C — OH
   |   ||   |      \\      /
   |   ||   |       HC   CH
 HC\\  C  / C — O — C6H11O4
     \/ \/
     C   CO
     |
     OH
```

Quercitroside.

Paraît très répandue (oranges, etc.).

viennent de donner une interprétation de l'action de la vitamine P, agent de protection de l'adrénaline contre l'autoxydation, *in vivo* comme *in vitro*, ceci conduisant à d'importantes conséquences pratiques. Cette action de protection est le fait de toute une série de composés polyphénoliques naturels. De ceux-ci, beaucoup, apportés par nos aliments végétaux, circulent dans le milieu intérieur et contribuent à maintenir le taux de la sympathine circulante. Le rôle de ceux-ci est certainement d'une haute importance, mais il est prématuré de vouloir dire quels sont, pour l'homme, les chiffres physiologiquement utiles.

* * *

Nous venons d'acquérir une idée de nos besoins en vitamines. Ces substances, si différentes par leur constitution de nos principes alimentaires fondamentaux, si différentes les unes des autres, si diverses aussi par le point d'application de leur action physiologique, se distinguent encore par la grandeur de l'apport quotidien nécessaire. Pour D, il est de l'ordre du centième de milligramme ; pour A, B_1, B_2, B_6, K, E, il s'agit de 1 à 2 milligrammes ; pour C et P.P, de quelques centigrammes. Tous ces nombres sont bien faibles quand vous les rapprochez des 70 grammes de protéides qu'exige un adulte de poids moyen, des 70 grammes de matières grasses et des 350 grammes d'aliments hydrocarbonés correspondant à un travail moyen, des 2 200 gr. d'eau. Mais, pour être quantitativement faible, l'apport vitaminique n'en est pas moins impérieux. Rappelons encore que mieux une ration est équilibrée, mieux sont respectés les rapports nécessaires entre aliments minéraux et aliments organiques, les rapports entre principes organiques, entre principes minéraux, entre vitamines et tous autres principes alimentaires, entre vitamines elles-mêmes, comme nous le montrons encore en ce moment avec Mme Emerique-Blum, plus les exigences vitaminiques pourraient être abaissées sans dommage.

L'harmonie de la vie est assurée par des apports équilibrés, par des forces qui, loin de se contrarier, s'associent. Équilibre et synergie, c'est le secret du bonheur des individus, comme ce le pourrait être du bonheur des peuples.

Mais je voudrais répondre maintenant à ce qui est votre préoccupation la plus vive : Où trouver ces vitamines indispensables ? Eh bien ! vous les trouvez dans vos aliments usuels, réparties en quantités faibles, mais adéquates, quand les conditions alimentaires sont normales, que l'abondance règne sur les marchés, que la vie est facile et la capacité d'achat de chacun suffisante, quand vous avez le sens d'équilibrer dans votre alimentation les matières premières d'origine animale et d'origine végétale, et de faire une part appréciable aux fruits, aux légumes verts, au lait et à ses dérivés.

Les tableaux qui sont sous vos yeux rappellent d'une façon simplifiée les sources usuelles de vitamines.

Mais l'abondance ne règne pas en tout temps, et la possibilité d'acquérir est limitée. Et c'est un fait, hélas ! qu'il est des temps où il y a plus de déshérités de la vie que jamais, et où nos besoins alimentaires sont péniblement couverts. Nous sommes en l'un de ces temps. Je voudrais envisager les conséquences de la situation actuelle sur notre ravitaillement vitaminique.

Une partie de nos aliments est rationnée ; une autre partie peut, en principe, être librement acquise. Examinons ce que nous apportent en vitamines les aliments achetés sur présentation de la carte.

J'ai fait le compte. En étant optimiste et arrondissant les chiffres, je trouve :

Vitamine A = 100 γ, en admettant que vos 14 grammes quotidiens de matière grasse soient du beurre ;

Vitamine B_1 = 500 γ, dont la majeure partie est apportée par le pain et une sensible fraction par 100 grammes de pommes de terre (que vous ne touchez peut-être pas) ;

Vitamine B_2 = 400 γ en n'oubliant rien : les 300 grammes de pain, les 41 grammes de viande, les 100 grammes incertains de pommes de terre et même quelques grammes de légumes secs ;

Vitamine C = 10 000 γ, que seules nous apportent, parmi les vivres contingentés, pommes de terre et viande.

Si les besoins sont :

A = 1mg,5	B_2 = 1mg,5
B_1 = 1mgr,5	C = 75 milligrammes.

il nous faut trouver dans les vivres librement acquis :

A = 1mgr,4	B_2 = 1mgr,1
B_1 = 1 milligramme.	C = 65 milligrammes.

soit, respectivement :

94 p. 100, 66 p. 100, 73 p. 100, 87 p. 100

de ce qui nous est nécessaire.

Où trouverons-nous le complément de A ?

Dans les légumes ; médiocrement en hiver, mieux naturellement dans les autres saisons. La carotte, les choux, les épinards, la laitue, le cresson, la citrouille, la tomate, les petits pois sont, en saison favorable, des sources facilement accessibles de vitamine A ou, du moins, de *provitamine* A. Un ménage dans lequel entreraient 500 grammes de légumes variés par personne et par jour doit se ravitailler en caroténoïdes de

l'équivalent de 2 milligrammes de vitamine A. Mais il serait souhaitable que nous puissions disposer plus libéralement d'œufs et de lait. Un œuf, c'est 300 γ de vitamine A ; un quart de litre de lait, c'est — mettons un chiffre moyen — 50 γ. Les foies d'animaux de boucherie, la chair des poissons gras renferment une quantité sensible de vitamine A. Il y en aurait encore un peu dans le lait écrémé.

Ne nous faisons pas illusion sur la largesse de notre ravitaillement en vitamine A ; j'ai insisté tout à l'heure sur la nécessité de recevoir la vitamine elle-même, au moins pour un tiers du besoin global, et puis je n'ai pas parlé de la destruction des activités vitaminiques au cours de la cuisson des aliments. Or elle est très réelle, mais elle ne sera que partielle, et, dans la mesure où ceci est possible, les chiffres donnés ont tenu compte de cette éventualité (1).

Nos sources complémentaires de B_1 ?

Il nous en faut encore trouver 1 milligramme.

S'il n'y avait pas lieu de penser à la destruction ou au rejet d'une partie de la vitamine par les manipulations culinaires et de penser aussi aux possibilités d'achat de chacun, ce serait encore relativement facile. 500 grammes de légumes par jour pourraient nous apporter un chiffre plus ou moins proche de 700 γ d'aneurine. Deux fruits, une orange et une pomme, en représenteraient environ 200 γ. Un œuf, c'est plus de 100 γ de vitamine B_1 ; un quart de litre de lait, 150 γ, etc. (voy. le tableau II). Mais il ne faut pas s'illusionner, l'absorption effective de vitamine B_1 atteindra bien péniblement le milligramme et demi exigé. L'observation prouve qu'en période de restrictions alimentaires (voy. ce qui s'est passé lors de la guerre civile d'Espagne) les avitaminoses B_1 sont les plus précoces et les plus fréquentes.

Pour B_2, la situation est à peu près symétrique ; il nous en faut trouver plus de 1 milligramme. 500 grammes de légumes frais variés nous en apporteront une quantité de l'ordre de 500 γ ; deux fruits, une cinquantaine. Je ne tiens pas compte des légumes secs, haricots, lentilles, pois, qui seraient cependant de bonnes sources de B_2. Un œuf en apporterait 200 γ ; un quart de litre de lait, peut-être 250 γ ; tous ces nombres étant naturellement sujets à de sensibles variations.

Notre milligramme et demi de B_2 sera, lui aussi, difficilement atteint.

Pour la vitamine C, il n'y a pas lieu de tenir compte de ce qu'apportent les aliments contingentés. Heureusement, si nous sommes assez largement végétariens et fruitariens, nous nous tirerons d'affaire. Les 500 grammes de légumes variés apporteront aisément 100 milligrammes. Malheureusement, la vitamine C est très fragile et la cuisson en large contact avec l'air lui est éminemment défavorable. Il faut donc faire en sorte de dépasser largement les prévisions. Les fruits mangés crus constituent un excellent ravitaillement. Une orange moyenne représente facilement 25 milligrammes d'acide ascorbique. Le lait ne sera pas, à cet égard, d'une grande ressource : quelques milligrammes seulement pour un quart de litre ; l'œuf non plus.

Restent les autres vitamines. Pour D, si nos 14 grammes de matières grasses étaient du beurre, un apport d'environ de 1 γ sur 10 serait assuré ; mais ce n'est pas le cas, et il ne faut pas compter sur les autres aliments rationnés. Le jaune d'œuf, le foie des animaux, la chair des poissons, secondairement le lait, apportent un peu de vitamine D. Mais il n'est pas douteux que les carences D sont parmi celles qui peuvent le plus aisément se manifester si l'aliment usuel n'est pas supplémenté par quelque autre source (de caractère plus pharmaceutique qu'alimentaire).

La vitamine B_6 se trouve dans la levure, le froment, le maïs, dans le foie des animaux, dans la chair des poissons.

Elle est abondante dans le germe des céréales ; elle est présente dans certaines matières grasses, dans le jaune d'œuf, dans les feuilles fraîches.

K a une répartition analogue.

P.P se trouve dans la levure, la viande fraîche, le lait, le jaune d'œuf, le germe de blé, la tomate et d'autres légumes sans doute.

P, enfin, se trouve dans l'orange et d'autres fruits d'Aurantiacées ; il est probable qu'elle est répandue dans des matières premières assez diverses.

Pour ces dernières vitamines, les notions quantitatives sont trop vagues pour pouvoir apprécier si les conditions actuelles de notre ravitaillement, malgré leur précarité, sont suffisantes. Nous en tenant donc à celles dont on connaît le mieux et la répartition et les quantités utiles, nous devons reconnaître que nous les procurer en quantité opportune est un problème délicat, que seul résout à peu près celui qui a des notions précises sur la science de l'alimentation. L'on voit trop de gens ignorants sur ces sujets, et trop aussi à qui la dureté des temps ne permet pas un choix délibéré parmi nos maigres ressources alimentaires. Et c'est pourquoi, à côté des carences protéiques (carences de viande et de lait) redoutables pour nos enfants, à côté des carences glucidiques dommageables pour les travailleurs physiques, les carences vitaminiques nous guettent ; plus que cela : elles s'installent. Même en des temps normaux, l'ignorance de l'hygiène alimen-

(1) Sous le titre *Conseils sur l'alimentation et l'hygiène en période de restrictions* doit paraître prochainement une brochure qui donnera maints conseils pratiques (La Maison rustique, 26, rue Jacob).

taire fait que de telles carences ne sont point rares.

Pour m'en tenir à des notions acquises autour de moi, l'on a vu récemment (Raoul et Janot), chez des sujets examinés au point de vue des premiers signes de l'avitaminose A, 50 p. 100 de ceux-ci présenter héméralopie et chute de la teneur du plasma en vitamine A.

Chez des femmes enceintes examinées au point de vue de la teneur de leur plasma en prothrombine (Drs Portes et Varangot), 80 p. 100 présentaient en décembre dernier une diminution de la prothrombine attribuable à une carence K.

Et la littérature fournirait une ample moisson de faits.

C'est pourquoi je soutiens tous les efforts qui tendent à la préparation de produits d'une haute activité vitaminique : huiles de poissons et préparations issues de ces huiles, extraits de levures qui seraient si précieux pour l'apport du complexe de vitamines B et auxquels mon collègue M. Jacquot consacre un effort digne de plus d'attention ; acide ascorbique synthétique, etc.

Je crois avoir été, en France, l'un des premiers, le premier peut-être, à préconiser la vitaminisation des aliments. Il y a environ quinze ans, l'un de mes élèves, M. Djelatidès, préparait, sur une échelle semi-industrielle, une substance riche en vitamines B qui n'a connu que l'indifférence générale. Devant le péril, peut-être l'indifférence tombera-t-elle.

Informés de la grandeur de nos besoins, équilibrons au mieux nos régimes alimentaires. La santé de nos corps est à ce prix, et sans doute aussi la force de nos âmes.

RAMOLLISSEMENT RÉTRO-OLIVAIRE DE SYMPTOMATOLOGIE COMPLEXE

(Syndromes de Wallenberg et de Claude Bernard-Horner associés)

PAR MM.

Maurice PERRIN,
Louis PIERQUIN et René HERBEUVAL

L'observation suivante nous a paru intéressante à rapporter, en raison de la rareté des syndromes bulbaires circulatoires d'évolution favorable et d'une particularité symptomatique peu commune.

M. P. H..., cinquante-neuf ans, représentant, entre le 10 octobre 1940 à l'hôpital central de Nancy (clinique médicale du professeur M. Perrin).

Ses antécédents ne présentent aucune particularité notable.

Début de la maladie actuelle. — Cinq semaines avant son entrée, en pêchant à la ligne dans un endroit abrité du soleil, il avait été pris d'un malaise subit, qualifié par lui d'étourdissement : pas de perte de connaissance, mais simplement trouble de l'équilibre avec obnubilation, qui l'obligea à s'accouder à un talus. Au bout d'une minute, l'état était redevenu normal, sauf une gêne marquée de la déglutition.

Depuis cette alerte, il signale un ou deux malaises quotidiens de même type et de même durée que le premier, ainsi qu'une gêne continuelle et progressive de la marche, avec zigzags ébrieux et avec sensation d'invincible pulsion vers la droite ; il ne peut plus se déplacer sans l'aide d'une chaise ou d'un appui.

Voici huit jours, apparaissent un vif picotement de la narine droite et des impressions de « paralysie » et de chaleur de la moitié droite du visage et de brûlure conjonctivale du même côté. Un médecin consulté trouve une tension artérielle à 24/13, pratique une saignée de 300 centimètres cubes et conseille l'entrée dans un service hospitalier.

Examen du 10 octobre 1940 — État général bien conservé. Homme bien charpenté, portant au moins son âge.

A. *Face.* — Du côté droit, érythrose beaucoup plus marquée qu'à gauche, fente palpébrale amincie par énophtalmie, myosis. Du côté gauche, rien de particulier.

Mobilité faciale bien conservée des deux côtés, réflexes pupillaires à la lumière et à l'accommodation normaux, pas de nystagmus ni d'atteinte de la musculature oculaire extrinsèque.

Fourmillements et picotements de l'hémiface droite. Dans cette région, la sensibilité objective tactile est normale, les sensibilités douloureuse et thermique sont nettement émoussées. Sensibilité normale de l'hémiface gauche.

B. *Bouche, pharynx, larynx.* — Élocution et sensations gustatives respectées, aspect de la langue normal.

A la suite du premier malaise, pendant deux jours, le malade n'avait pu s'alimenter : les solides ne pouvaient être ingérés, les liquides passaient avec difficulté. Actuellement, ces troubles sont atténués ; il lui arrive encore d'avaler de travers. Objectivement, il y a chute et immobilité de la moitié droite du voile du palais avec déviation de la luette vers la gauche, absence de réflexes nauséeux et hypoesthésie de la face interne de la joue, de l'amygdale, du pilier et de la gouttière pharyngienne du côté droit.

Voix bitonale ; la corde vocale droite est inerte (Drs Durand et Midon).

Olfaction et audition normales, hoquet fréquent. Mobilisation du cou facile.

C. *Tronc et membres.* — En position couchée : force musculaire segmentaire conservée, pas d'hypotonie. Réactions neuro-musculaires normales.

Légère dysmétrie à droite dans les épreuves classiques, pas d'adiadococinésie ni de tremblement.

Le malade ne peut s'asseoir dans son lit, ni, à plus forte raison, se lever, sans être pris d'une sensation vertigineuse intense avec chute vers la droite.

Réflexes ostéo-tendineux et cutanés normaux, sauf

le patellaire droit qui est aboli. Pas de signe de Babinski.

Sensations dysesthésiques (fourmillements, picotements, etc...) aux membres gauches. Sensibilité tactile normale partout ; sensibilités douloureuse et thermique : nettement atténuées aux seuls membres supérieur et inférieur gauches. Sens stéréognostique, baresthésique et de position normaux. Perception très faible du diapason aux membres inférieurs.

D. *Examen général.* — Tension artérielle 16,5/7 au Vaquez. Artères dures, fonds d'yeux normaux. Cœur et aorte normaux.

Pas de trouble de fonctionnement rénal. Foie et rate normaux.

Sang : Bordet-Wassermann négatif ; urée : 0,27.

Liquide céphalo-rachidien : limpide, incolore, non hypertendu ; 3 lymphocytes ; albumines : 0,54 ; globulines : néant ; benjoin : 000 022 220 000 000 (Dr Vérain).

Évolution. — Traitement banal de l'hypertension et de la sclérose vasculaire, associé à trois séances par semaine d'ionisation transcérébrale iodée.

Le 15 octobre 1940, amélioration sensible de la tonalité de la voix et de la déglutition. Les membres gauches ne discernent toujours pas le chaud du froid. Les vertiges sont toujours violents aux changements de position.

Le 30 octobre 1940, les troubles de l'équilibre sont très améliorés ; la marche est possible, mais l'allure reste ébrieuse et la latéropulsion droite évidente. Les troubles sensitifs et les vertiges sont identiques.

Le malade quitte l'hôpital le 5 novembre 1940 : les accidents de la déglutition ont disparu, mais les autres symptômes notés le 30 octobre subsistent.

Revu en février 1941, il est dans le même état.

En résumé, chez un sujet hypertendu, probablement par artériosclérose, se développe pendant plus d'un mois, en plusieurs étapes, pour régresser ensuite partiellement, un syndrome neurologique complexe, que nous pouvons dissocier ainsi :

1° *Symptômes de déséquilibre vestibulo-cérébelleux :* ils ont été les plus précoces et ont dominé le tableau clinique.

Ce sont principalement des vertiges intenses, non systématisés, auxquels l'intensité et la durée de la perte de l'équilibre et son peu de rapport avec les mouvements céphaliques confèrent un caractère central.

Ce sont accessoirement la démarche ébrieuse, la latéropulsion et les légers signes d'hémiplégie cérébelleuse droite.

2° *Troubles de la déglutition et de la phonation*, résultant de paralysies du voile du palais, de l'hémipharynx et de la corde vocale du côté droit : syndrome d'Avellis.

3° *Syndrome sensitif alterne*, constitué par une hypoesthésie douloureuse et thermique de l'hémiface droite et des membres gauches, avec conservation de la sensibilité tactile ;

4° *Syndrome oculo-sympathique*, fait de vasodilatation cutanée de l'hémiface, énophtalmie et myosis droits : syndrome de Claude Bernard-Horner.

L'association des trois premiers groupements symptomatiques : hémisyndrome cérébelleux, syndrome d'Avellis et atteinte du trijumeau droit, hémi-anesthésie croisée du type syringomyélique, constitue le syndrome de Wallenberg, tel qu'il a été décrit par cet auteur en 1895 (1).

Dans le cas particulier de notre malade, la réunion des syndromes de Wallenberg et de Claude Bernard-Horner s'explique facilement.

Au point de vue anatomique, les fibres oculo-sympathiques passent dans une zone située en arrière du noyau ambigu et en dedans de la racine descendante du trijumeau. Cette zone a été étudiée avec précision par Knud Winther (5), et à nouveau par Marcel Kipfer (6),

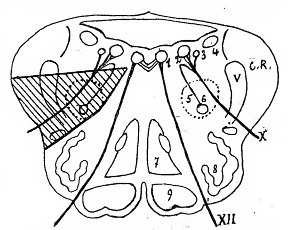


Schéma d'une coupe du bulbe à sa partie moyenne (imité de Knud Winther et de Marcel Kipfer).

1. Noyau du XIIe ;
2. Noyau dorsal du Xe ;
3. Noyau du IXe ;
4. Noyau de Deiters ;
5. Zone de passage des fibres oculo-sympathiques ;
6. Noyau ambigu ;
7. Lemniscus médian ;
8. Olive bulbaire ;
9. Faisceau pyramidal.

dans sa thèse inspirée par Raymond Garcin.

Au point de vue clinique, la symptomatologie est très voisine de celles décrites par Babinski et Nageotte (2) et surtout par Cestan et Chenais (1903).

La topographie lésionnelle peut être grossièrement fixée de par ces connaissances anatomiques et cliniques. Il est probable que la lésion grossièrement triangulaire a son som-

met entre le noyau du XIIe et le noyau dorsal du Xe et sa base formée par la fossette latérale du bulbe (voir schéma).

Cette conclusion confirme, d'autre part, notre hypothèse de ramollissement de la région rétro-olivaire droite, nous rappelant les travaux de Foix et Hillemand (4) sur la vascularisation cérébrale, et leur description de l'artère de la fossette latérale du bulbe. L'artérite est certainement la cause la plus fréquente de ces syndromes. L'un de nous, avec L. Mathieu et P. Aubriot (7), a pu, cependant, observer un syndrome de Wallenberg par embolus.

Noël Péron et Poirot (8) ont signalé le pronostic favorable du syndrome de Wallenberg par opposition aux autres syndromes bulbaires. Nous pourrions conclure comme eux, à en juger par le cas rapporté. La mort, immédiate par ictus « bulbaire », ou tardive par gêne de la déglutition, est cependant à redouter ; nul doute que la plupart de ces lésions n'ont pas de longues histoires cliniques. D'autre part, la thérapeutique spécifique et vaso-dilatatrice n'est certainement pas plus efficace que dans les ramollissements sylviens.

Bibliographie sommaire.

(Pour la bibliographie complète, voir les thèses de M. KIPFER et de J.-A. POIROT.)

1. WALLENBERG, *Arch. für Psych. und Nervenk.*, 27, 1895, 504.
2. BABINSKI et NAGEOTTE, *Société de neurologie*, 17 avril 1902.
3. COMBES, Myosis et paralysie alterne (*Thèse de Paris*, 1902-1903).
4. FOIX et HILLEMAND, Les artères de l'axe encéphalique (*Revue neurologique*, 1925, t. II, p. 705).
5. KNUD WINTHER, Étude sur les syndromes hémibulbaires ; les voies sympathiques dans le bulbe (*Acta psychat. et neurol.*, 1932, fasc. 1 et 2, p. 719).
6. MARCEL KIPFER, Les inégalités pupillaires d'origine sympathique dans les lésions du système nerveux central (*Thèse de Paris*, 1938).
7. P. AUBRIOT, LOUIS MATHIEU et RENÉ HERBEUVAL, Coïncidence d'un rétrécissement mitral avec arythmie complète et d'une paralysie récurrentielle avec dysphagie et syndrome d'hémi-thermoanalgésie alterne par syndrome bulbaire rétro-olivaire (*Revue médicale de Nancy*, 1er janvier 1939, n° 1, p. 30).
8. NOEL PÉRON, Syndrome de Wallenberg, syndrome de la fossette latérale du bulbe (*Revue médicale de Nancy*, 15 novembre 1939, p. 3) ; — JEAN-ALBERT POIROT, *Id.* (*Thèse de Nancy*, 9 février 1940).

ACTUALITÉS MÉDICALES

L'hypovitaminose A dans les affections vasculaires.

D'après Linquist, quand le dosage sanguin de la vitamine A donne moins de 70 U. I. pour 100 centimètres cubes de sérum, il y a certainement carence ; de 70 à 110 U. I., il y a carence partielle ; de 110 à 200, la teneur est presque satisfaisante ; de 200 à 400, le résultat devient franchement satisfaisant ; au delà de ce dernier chiffre, le résultat est paradoxalement élevé. Le carotène, qui est la provitamine A, peut être dosé en même temps que la vitamine. Son taux varie de 22 à 100 γ pour 100 centimètres cubes. Les recherches effectuées par MARIANO CASTEX, ALFREDO V. DI CIO et MARIO SCHTEINGART (La hipovitaminosis A en las afecciones vasculares, *La Prensa Medica Argentina*, 27e année, n° 20, p. 1009, 15 mai 1940), chez 28 malades atteints d'affections vasculaires, ont donné les résultats suivants : Chez 20 sujets atteints de claudication intermittente, 4 avaient un taux normal ; 5, un chiffre presque satisfaisant ; 5, un taux bas ; 6, un taux franchement carentiel, soit 50 p. 100 de taux plus ou moins carentiels, 23 p. 100 de taux douteux. Les taux de carotène étaient à peu près analogues.

Dans 8 cas de gangrène, les résultats sont encore plus nets : un sujet seulement avait un taux normal ; chez 2, la valeur était peu satisfaisante ; chez 5, elle était franchement basse. Ces résultats permettent de se demander si l'hypovitaminose A ne joue pas un rôle dans les altérations vasculaires et dans la gangrène qui en est la conséquence.

M. DÉROT.

Action des sels de cuivre sur la glycémie.

Partant, comme hypothèse de travail, du rôle possible du cuivre en temps que catalyseur dans certaines actions diastasiques, DIONISO ECHAVE (Accion de las sales cupricas sobre la glucemia, *La Prensa Medica Argentina*, 27e année, n° 22, p. 1123, 29 mai 1940) a injecté à des chiens d'une douzaine de kilogrammes une dose de 0^{gr},01 de cuivre-métal sous forme de sulfate, de formiate ou d'acétate, et par voie veineuse. Il a observé, dans 9 cas, une action hypoglycémiante, à vrai dire assez faible. Il pose la question de l'emploi du cuivre comme agent antidiabétique et, en particulier, celle de la substitution du cathion Cu au cathion Zn dans la molécule de l'insuline-protamine-zinc.

M. DÉROT.

Le Gérant : Dr ANDRÉ ROUX-DESSARPS. 5193-39. — Imprimé en France, à l'Imprimerie CRÉTÉ, CORBEIL.

REVUE ANNUELLE

LA CARDIOLOGIE EN 1941

PAR

F.-P. MERKLEN et **R. BOUCOMONT**
Médecin des hôpitaux de Paris. Médecin consultant à Royat.

N'ayant pu consulter, comme à l'accoutumée, les nombreuses publications scientifiques étrangères que nous recevons habituellement, nous nous excusons auprès de nos lecteurs d'être moins documentés que dans nos précédentes revues annuelles. Nous nous sommes cependant efforcés, suivant le plan adopté les années précédentes, de dégager les grands courants de la pensée cardiologique pendant l'année, et nous avons développé les questions qui ont été spécialement à l'ordre du jour.

I. — Travaux de physiologie et pathologie expérimentale.

L'hypertension expérimentale a encore donné lieu à de nombreuses recherches. Goldblatt, Kahn, Bayless et Simon (1) ont voulu vérifier les assertions de Bouckaert et Heymans, qui soutiennent que l'hypertension, réalisée au moyen de la constriction des artères rénales chez le chien, s'associe à une hyperexcitabilité réflexe accrue des mécanismes vaso-constricteurs et, en particulier, du sinus carotidien. Or, l'excision des deux sinus carotidiens, avec ou sans section des fibres inhibitrices cardio-aortiques, ne fut pas suivie d'une modification significatrice de la pression moyenne au niveau de l'artère fémorale chez les chiens normaux. Cette intervention n'eut aucun effet perturbateur sur le développement de l'hypertension consécutif à l'ischémie rénale que l'on créa ensuite.

La conclusion de ces recherches semble être que le sinus carotidien ne possède pas d'influence démontrable sur l'hypertension causée par l'ischémie rénale, bien que, chez de semblables animaux, il joue probablement le même rôle dans la régulation de la pression sanguine que celui qu'il remplit chez les animaux normaux.

Goldblatt, Kahn et Hanzel (2), poursuivant leurs recherches, ont étudié les effets de la constriction de l'aorte abdominale au-dessus et au-dessous de l'origine des artères rénales sur la pression sanguine.

Au-dessus, cette constriction n'a pas ou peu d'effets sur la pression en amont du siège de la pince, mais, au bout de vingt-quatre heures, l'hypertension apparaît. En aval, l'effet immédiat est une baisse de la pression fémorale moyenne.

Au-dessous, pas d'effet marqué en amont sur la pression carotidienne systolique ou moyenne. En aval, la pression tend à rester basse ou revient tout au plus au chiffre d'avant l'intervention.

A Turin, Giordano et Galigari (3) ont étudié l'hypertension artérielle dérivant de l'hypertension du liquide céphalo-rachidien.

Injectant dans la citerne cérébro-médullaire une suspension très fine de kaolin avec l'idée de bloquer les voies d'écoulement du liquide, ils ont toujours noté une hypertension maxima, d'apparition plus ou moins rapide, sans modification nette de la minima ; une hyperchlorémie avec hypochlorurie, puis plus tard une hyperchlorurie avec azotémie inconstante. Pas de substances hypertensives dans le sang des chiens. L'injection intraveineuse d'adrénaline provoqua dans tous les cas une réaction paradoxale.

Dans la pathogénie de cette hypertension provoquée, deux facteurs sont surtout à retenir : d'une part, une excitation des centres cérébraux régulateurs, conséquence de l'hydrocéphalie interne, et, d'autre part, la perturbation des fonctions rénales.

Le rôle des endocrines est beaucoup moins important. L'hyperchlorémie initiale paraît être d'origine nerveuse.

Goldblatt a montré que l'occlusion partielle des artères rénales chez les chiens engendrait une hypertension relativement permanente. D'autre part, Katz a montré en 1939 que de petites quantités de sang provenant d'un animal hypertendu n'augmentaient pas la pression d'un chien normal. C'est ainsi que Solandt, Reginald Nassim et Cowan (4) se sont demandé si, dans le sang des animaux dont les artères rénales sont partiellement occluses, n'existait pas une substance

(1) GOLDBLATT, KAHN, BAYLESS et A.-M. SIMON, Recherches sur l'hypertension expérimentale. Effet de l'excision des sinus carotidiens sur l'hypertension provoquée par l'ischémie rénale (*The Journal of Experimental Medicine*, t. LXXI, n° 2, février 1940, p. 175-186).

(2) GOLDBLATT, KAHN et HANZEL, Recherches sur l'hypertension expérimentale. Effet de la constriction de l'aorte abdominale au-dessus et au-dessous de l'origine des artères rénales sur la pression sanguine (*The Journal of Experimental Medicine*, t. LXIX, n° 5, mai 1939, p. 649-674).

(3) GIORDANO et GALIGARI, Études sur l'hypertension expérimentale. Pathogénie de l'hypertension artérielle par injection de kaolin dans la citerne cérébro-médullaire (*Archivo italiano di Medicina sperimentale*, 1939, supplément n° 5.

(4) SOLANDT, REGINALD NASSIM et L.-R. COWAN, L'effet hypertenseur du sang de chiens hypertendus (*The Lancet*, n° 6089, 11 mai 1940, p. 873-875).

hypertensive. En établissant une circulation croisée, ils ont vu que, chez le chien normal, quelle que soit la dose de sang injecté, il ne se produit pas d'hypertension, alors que chez le chien néphrectomisé, au contraire, la pression s'élève immédiatement sous l'action du sang provenant d'un chien hypertendu.

Ces auteurs concluent qu'il existe une substance hypertensive dans le sang des chiens hypertendus et que le rein normal empêche cette substance de produire son effet.

Un autre procédé pour provoquer l'hypertension expérimentale a été employé par Page (1) chez le chien, le chat et le lapin. Il réalise une hypertension artérielle considérable et persistante en déterminant une périnéphrite par application directe de cellophane sur le rein. L'ablation du rein traité fait disparaître l'hypertension, alors que la simple énervation du pédicule rénal reste sans action. La surrénalectomie bilatérale supprime l'hypertension, mais un certain degré d'hypertonie subsiste chez les animaux traités par le chlorure de sodium et l'hormone corticosurrénale.

Cornel David et Yves Bouvrain (2) ont mesuré la **vitesse de circulation** chez 150 sujets, au moyen d'injections intraveineuses de déhydrocholate ou de saccharinate de soude. Ils trouvent un rapport entre l'augmentation de volume du cœur et celle du temps de circulation. Lorsque la vitesse de circulation se montre normale malgré l'augmentation du cœur, c'est que les lésions sont bien compensées. L'allongement avec dilatation de l'aorte peut être responsable du ralentissement circulatoire dans certains cas, de même que la stase pulmonaire, bien que ce ne soit pas constant.

Les auteurs ont pu mettre en évidence un court-circuit dans le sens cœur droit-cœur gauche, par la diminution paradoxale du temps de circulation, dans un cas de persistance du canal artériel.

Le rôle des **phénomènes humoraux dans le réglage du travail cardiaque** a fait l'objet des recherches récentes de Demoor (3). Des expériences *in vitro* sur l'oreillette gauche isolée, débarrassée de la membrane interauriculaire, montrent qu'il est possible de transformer, par voie humorale, la contractilité irrégulière du myocarde en activité rythmée. L'addition d'extrait aqueux ou alcoolique de nœud de Keit ou de toute autre partie du tissu nodal au bain dans lequel l'oreillette travaille arythmiquement, provoque un travail rythmé.

Seules ces « substances actives » nodales ont le pouvoir de transformer le travail myocardique fondamental en une activité rythmée et de sensibiliser le muscle aux substances ayant une action sur les nerfs extrinsèques du cœur.

L'**innervation vasculaire somatique** a fait l'objet d'un travail de F. Jolles (4) qui rappelle les notions concernant les centres de l'axe cérébro-spinal et les voies de la vaso-motricité, leurs terminaisons dans la paroi artérielle et au niveau des capillaires. Il insiste sur les appareils locaux périphériques et sur le système de la vaso-sensibilité. Puis il étudie l'innervation des artères qui emprunte la voie sympathique et la voie cérébro-spinale, et montre que la richesse d'innervation d'une artère est en rapport avec le nombre de ses collatérales.

I.-H. Page et O.-M. Helmer (5) ont recherché les substances résultant de l'**interaction de la rénine et de l'activateur de la rénine**. La rénine est une substance protéinique que l'on peut extraire du rein normal et qui, injectée dans les veines des animaux, produit une élévation prolongée de la pression artérielle.

La vaso-constriction ne se produit plus lorsqu'on perfuse avec du liquide de Ringer. Si l'on ajoute une substance protéinique contenue dans le plasma et les hématies, et désignée sous le nom d'activateur de la rénine, le pouvoir hypertensif est rétabli.

Les auteurs pensent que la rénine est une enzyme contenue dans le rein, dépourvue de propriétés hypertensives, qui réagit sur l'activateur de la rénine contenue dans le sang pour former de l'angiotonine, substance hypertensive très puissante.

II. — Recherches électrocardiographiques.

Routier, Brumlick et Malinsky (6) ont cherché à déterminer la fréquence du bloc de branche et de

(1) J. Page, Production d'une hypertension artérielle persistante par une périnéphrite à la cellophane (*The Journal of the Americ. Med. Associat.*, t. CXIII, nº 23, 2 décembre 1939, p. 2046-2048).

(2) C. David et Bouvrain, Contribution à l'étude physio-pathologique de la vitesse de circulation (*Archives des maladies du cœur*, t. XXXIII, nº 3-4, p. 147-153).

(3) J. Demoor, Rôle des phénomènes humoraux dans le réglage du travail cardiaque (*Le Scalpel*, t. XIII, nº 17, 27 avril 1940, p. 581-584).

(4) F. Jolles, L'innervation vasculaire somatique (*Thèse de Montpellier*, 1939).

(5) I.-M. Page et O.-M. Helmer, Substance hypertensive cristallisée (angiotonine) résultant de la réaction entre la rénine et l'activateur de la rénine (*The Journal of Experimental Medicine*, t. LXXI, nº 1, janvier 1940, p. 29-42).

(6) Routier, Brumlick et Malinsky, Anomalies électrocardiographiques dans certaines affections congénitales (*Archives des maladies du cœur*, t. XXXIII, nº 1-2, p. 40).

l'allongement de la durée de Q. R. S. dans les **malformations congénitales du cœur**.

Ayant compulsé 300 observations d'affections congénitales, ils ont retenu celles qui comportaient un allongement de l'onde rapide du complexe ventriculaire au delà de 0,10 seconde. 10 p. 100 des observations comportaient ces caractères.

Les auteurs pensent que l'allongement de la durée de Q. R. S. est un caractère acquis au cours des cardiopathies congénitales, qui probablement progresse avec la marche des malformations qui affectent profondément le ventricule droit.

D'autre part, le pronostic fâcheux attribué au bloc de branche ne se trouve pas vérifié chez leurs malades. Par contre, la négativité de T_2 et de T_3 implique un degré plus avancé, comme du reste dans toutes les cardiopathies qui donnent une prépondérance droite.

Contrairement à d'autres auteurs, Routier et ses collaborateurs estiment que l'allongement de la durée de Q. R. S. dans les cardiopathies congénitales joue contre le diagnostic de communication interventriculaire et en faveur de celui de communication interauriculaire. Enfin cet allongement de l'onde rapide, dans le cas de diagnostic difficile, est un argument en faveur de la congénitalité et contre la sténose mitrale.

Dimitracoff (1) étudie les rapports entre **l'onde en dôme coronarienne** et les phénomènes vaso-moteurs coronariens. Il estime que l'onde en dôme est un phénomène musculaire et non un phénomène nerveux. Elle ne fait que traduire la perturbation dans le fonctionnement du muscle cardiaque, provoquée par les différents excitants. Seule, l'histamine, qui provoque le spasme des artères coronaires, peut la reproduire. Il apparaît donc que l'onde en dôme puisse être due au spasme coronarien ou à ses conséquences, c'est-à-dire à l'ischémie provoquée par le blocage de la circulation coronarienne.

La coexistence paradoxale et exceptionnelle d'une **dilatation géante de l'oreillette gauche et d'un rythme sinusal** trouve son corollaire dans le dédoublement de l'onde P, qui témoigne de l'asynchronisme des oreillettes. Bret (2) en rapporte un cas bien étudié où l'on distingue deux ondulations P, séparées l'une de l'autre par un intervalle de 0,12 seconde et respectivement distantes de 0,28 et 0,16 seconde de l'accident ventriculaire principal.

(1) DIMITRACOFF, Rapports entre l'onde en dôme coronarienne et les phénomènes vaso-moteurs coronariens (*Archives des maladies du cœur*, t. XXXIII, n° 5-6, mai-juin 1940, p. 217).

(2) J. BRET (Lyon), Dilatation géante de l'oreillette gauche et dédoublement de l'onde P (*Archives des maladies du cœur*, t. XXXIII, n° 7-8, juillet-août 1940).

III. — Pathologie circulatoire générale.

L'insuffisance cardio-vasculaire est, très souvent, l'expression circulatoire de processus morbides extracardiaques. Actuellement, le cœur est à considérer non seulement comme organe indépendant, mais dans le cadre de la physiologie générale de l'organisme. Le trouble vasculaire a été considéré tout d'abord comme le fait lésionnel capital, puis, avec Mackenzie, le critère physiologique et la notion de capacité cardiaque ont prévalu sur le diagnostic anatomique. Aujourd'hui, la connaissance croissante de multiples influences pathogéniques ouvre des perspectives neuves et élargit considérablement le champ de l'insuffisance cardiaque. Telles sont les réflexions de Annes Dias (3) à propos des **thyro-cardiopathies**, dont il envisage les diverses formes cliniques, les troubles rythmiques, les modifications humorales et les traitements médicaux ou chirurgicaux.

Le rapport du **rhumatisme articulaire aigu** et des traumatismes fournit à Anglade (4) l'objet de quelques réflexions, à propos de 4 observations de sujets indemnes de toute atteinte antérieure et qui, à la suite d'entorse ou de contusions, virent se développer un rhumatisme articulaire aigu, signé ultérieurement par une cardiopathie mitrale.

Collis (5) passe en revue toutes les recherches de laboratoires entreprises pour découvrir l'agent de la maladie de Bouillaud. Il montre comment on est arrivé récemment à établir le rôle du streptocoque hémolytique. Green, en 1939, a pu, dans 8 cas sur 9, isoler le streptocoque hémolytique des valvules, atteintes ou non d'endocardite. Dans 3 cas, il l'obtint du péricarde. Jamais il ne le trouva dans le sang circulant, mais dans 5 cas le streptocoque fut identifié avec celui qu'il avait découvert dans la gorge de ces malades pendant leur vie.

Or, les recherches de Collis ont abouti à des conclusions identiques : sur 17 autopsies de rhumatisants, il a pu isoler le streptocoque hémolytique de 14 amygdales.

Jones et Mote (6) ont entrepris une vaste étude

(3) ANNES DIAS (Rio de Janeiro), Les thyrocardiopathies (*Presse médicale*, n° 25-26, 16 mars 1940, p. 282).

(4) ANGLADE, Maladie de Bouillaud et traumatisme (*Gaz. des hôp.*, août 1940, n° 52, p. 505).

(5) COLLIS, Bactériologie du R. A. A. (*The Lancet* n° 6059, p. 817-820).

(6) JONES et MOTE, L'importance clinique des infections des voies respiratoires dans le R. A. A. (*The Journ of Americ. Medic. Assoc.*, t. CXII, 2 sept. 1939, p. 898-902).

statistique, afin de démontrer le rôle déclenchant des infections des voies respiratoires dans l'apparition du rhumatisme articulaire aigu. Les premières crises sont précédées d'une infection respiratoire dans près de 60 p. 100 des cas. Dans les 40 p. 100 des cas en apparence non précédés d'infections respiratoires, les examens sérologiques pratiqués par les auteurs ont semblé démontrer l'existence d'une infection inapparente à streptocoque hémolytique.

Cette étude ne permet pas de conclure formellement au rôle étiologique du streptocoque dans la pathogénie de la maladie de Bouillaud. Elle démontre cependant de façon certaine que ce microbe joue un rôle important dans l'apparition de la maladie.

Léger et Ét. Nicolas (1) ont observé un syndrome **d'hyperréflectivité sinusale consécutif à la ligature de la carotide externe** et rappellent, à cette occasion, les travaux sur le nerf de Hering et les pathogénies diverses envisagées. Leur observation est intéressante par plusieurs points : contrairement à ce qu'on observe en règle courante, la compression sinusale entraînait une légère tachycardie. L'épreuve à l'atropine et l'injection d'adrénaline ne prévenaient pas l'apparition des troubles provoqués par la compression sinusale. Les accidents appartenaient donc au type « cérébral ». L'infiltration novocaïnique de la région sinusale réussit seule à prévenir l'apparition des troubles provoqués par la compression du sinus carotidien.

Loeper et Parrot (2) rappellent que les artères sont, après les cartilages, les plus riches en soufre des tissus de soutien. L'action vasculaire équilibrante et trophique du soufre est mise en évidence par le retard que produit l'hyposulfite de soude à l'athérome provoqué par l'adrénaline ou la tyramine. Le soufre est, par ailleurs, un élément de défense contre l'hypertension. Les auteurs estiment que l'hyposulfite de soude par voie buccale ou, mieux, par voie endoveineuse est le meilleur composé soufré à utiliser contre l'athérome et l'hypertension.

IV. — Hypertension artérielle.

La chirurgie de l'hypertension est toujours un problème d'actualité.

Voici quelques travaux marquants sur ce sujet :

On sait que l'hypertension est habituelle chez les malades atteints d'insuffisance rénale, dont les reins présentent des lésions variées, mais que de semblables lésions se voient chez des hypertendus sans insuffisance rénale. Ces lésions semblent intervenir dans la genèse de l'hypertension, puisqu'une chute de la pression sanguine suit l'ablation d'un rein malade, en particulier atteint de pyélonéphrite, chez un sujet jeune.

Or Schrœder et Fish (3) ont fait opérer 7 malades dans ces conditions. Malgré une amélioration nette, tous sont restés des hypertendus réels ou virtuels. Ces résultats indiquent clairement que le rein lésé n'était pas la cause exclusive de l'hypertension. Au surplus, peu de malades sont justiciables de cette intervention, qui reste exceptionnelle.

Wertheimer (4) se fait le défenseur de la splanchnicectomie bilatérale sus-diaphragmatique dans le traitement chirurgical de l'hypertension artérielle. D'après lui, cette intervention réalise, dans les conditions les meilleures et les plus efficaces, la suppression d'un état vaso-spastique ischémiant le rein, le rein ischémié élaborant un produit hypertensif. Il pose les indications et contre-indications de cette intervention, dont il commente 5 observations.

Rappelons que Hess a soutenu que la polycythémie hypertensive était une réaction de défense de l'organisme contre un hypersurrénalisme surtout médullaire. Se basant sur cette conception, Durante (5) a pratiqué la résection de la médulo-surrénale gauche chez une femme de cinquante-six ans, pléthorique et hypertendue à 22-12.

Deux mois après, la pléthore avait disparu, la tension était à 16,5-8.

Nobécourt (6), publie un bel exemple d'hypertension artérielle permanente intriquée à une néphrosclérose d'emblée, sans hypertrophie staturale, chez un enfant de douze ans. Le processus,

(1) Léger et Ét. Nicolas, Syndrome d'hyperréflectivité sinusale consécutif à la ligature de la carotide externe (*Presse médicale*, nº 49-50, 29 mai 1940, p. 554).

(2) Loeper et Parrot, Le soufre et les artères (*Acad. médecine*, 12 mars 1940).

(3) Schrœder et Fish, Recherches sur l'hypertension essentielle. Effets de la néphrectomie sur l'hypertension associée à une affection rénale organique (*The Americ. Journal of Medic. Sciences*, t. CIC, nº 5, mai 1940, p. 601-615).

(4) Wertheimer, La splanchnicectomie bilatérale sus-diaphragmatique dans le traitement chirurgical de l'hypertension artérielle (*Presse médicale*, nº 66-67, 4 sept. 1940, p. 689).

(5) Durante (Gênes), La médullectomie surrénale dans les syndromes polycythémiques hypertensifs ou pléthore hypertonique type Geisböck (*Minerva Medica*, t. XXXI, nº 11, 17 mars 1940, p. 240-243).

(6) Nobécourt, Éclampsie, hypertension artérielle permanente, azotémie terminale chez un garçon de douze ans atteint d'une néphrosclérose d'emblée (*Presse médicale*, nº 54, 24 juillet 1940).

certainement, a débuté très tôt et a évolué de façon occulte. A onze ans et dix mois, on découvre une albuminurie assez abondante qui persiste depuis. Deux mois après surviennent des accès d'éclampsie. Après une rémission passagère, une infection rhino-pharingée déclenche une reprise de l'éclampsie, et l'enfant meurt rapidement avec une forte azotémie.

V. — Angine de poitrine.

Les travaux sur l'angor sont toujours nombreux. Nous en signalons quelques-uns parmi les plus originaux.

Lhermitte, Mlle Robert et Nemours-Auguste (1) rapportent l'observation d'un sujet amputé, il y a quinze ans, au tiers inférieur de l'avant-bras gauche, qui n'avait jamais présenté d'hallucinations du moignon. Celui-ci n'était pas douloureux et ne présentait aucun neurogliome. Des crises angineuses typiques de nature coronarienne survinrent, qui s'annoncèrent par une reviviscence douloureuse du sentiment de la main amputée : celle-ci semblait vivante, crispée et étreinte dans un étau.

Les angines de poitrine d'origine anémique sont étudiées par Froment et Guiran (2) qui distinguent les angors coronariens aggravés ou révélés par l'anémie et les angors d'origine exclusivement anémique sans lésion coronarienne. Ce dernier type peut être individualisé au point de vue clinique par des nuances symptomatologiques : par exemple, la claudication cardiaque d'effort se manifestant simultanément sur les trois registres de la douleur, de la dyspnée et des palpitations. Si l'état anémique est constant, il n'y a aucun rapport entre son degré et l'importance des douleurs angineuses. Le traitement du trouble sanguin seul importe, la médication vaso-dilatatrice est très accessoire.

Laubry, Soulié et Emann-Zade (3) rapportent un nouvel exemple d'infarctus pulmonaires donnant lieu à des manifestations angineuses et à des crises qui soulèvent, tant par leur allure fonctionnelle que par les manifestations objectives cliniques et électriques, l'idée d'un infarctus du myocarde. Un malade de cinquante-deux ans entra à l'hôpital pour un syndrome douloureux thoracique et des troubles respiratoires. Cliniquement, on posa le diagnostic d'insuffisance cardiaque avec infarctus pulmonaire ; plus tard, celui d'infarctus du myocarde (à la suite d'une crise douloureuse intense avec collapsus, hyperthermie, tachycardie et frottement péricardique). L'autopsie et les examens histologiques confirmèrent le diagnostic d'infarctus pulmonaire et d'insuffisance cardiaque avec légère coronarite, mais infirmèrent le diagnostic d'infarctus du myocarde, d'infarctus de l'auricule, et même d'artérite pulmonaire.

(1) Lhermitte, Robert et Nemours-Auguste, La main fantôme, signal symptôme dans l'angine de poitrine (*Soc. neurologie*, 11 février 1940).

(2) R. Froment et J.-B. Guiran, Angine de poitrine d'origine anémique (*Journal de médecine de Lyon*, t. XX, n° 474, 5 octobre 1939, p. 535-538).

(3) Laubry, Soulié et Emann-Zade, Angine de poitrine, infarctus pulmonaires et thrombose de l'auricule (*Archives des maladies du cœur*, t. XXXIII, n° 1-2, p. 31, janvier 1940).

A propos de 17 interventions chirurgicales pour angine de poitrine, Govaerts (4) fournit les résultats éloignés de l'extirpation de la chaîne sympathique cervico-thoracique avec des observations très détaillées radio- et électrocardiographiques. L'extirpation de la chaîne sympathique cervico-thoracique, comprenant les ganglions moyens, intermédiaires, stellaire et, si possible, le deuxième, voire même le troisième ganglion thoracique, permet d'obtenir la guérison ou une grande amélioration des malades atteints d'angine de poitrine dans 82,3 p. 100. Lorsque les douleurs sont également irradiées dans les deux bras, l'opération unilatérale n'assure pas toujours la guérison du malade ; il est parfois indispensable d'extirper ultérieurement la chaîne homologue.

L'action de cette opération est double. D'une part, elle interrompt les voies sensitives d'origine cardio-aortique, c'est-à-dire la branche afférente de l'arc réflexe. D'autre part, l'interruption de cette voie supprime, du fait même, toute possibilité de réponse motrice réflexe, c'est-à-dire la production d'un spasme coronarien, et favorise ainsi le développement de la circulation collatérale, qui assure une meilleure irrigation du myocarde.

VI. — Infarctus du myocarde.

Ayant étudié cliniquement, radiologiquement et ayant pratiqué plusieurs tracés électriques par sujet sur 375 cas d'infarctus du myocarde constatés à la nécropsie, Pollard et Harvill (5) n'ont trouvé que 17 cas, c'est-à-dire 4,5 p. 100 d'occlusion coronarienne certaine n'ayant déterminé aucune douleur, aucun symptôme angineux. Bien que l'on sache que l'occlusion d'une artère coro-

(4) Jean Govaerts, Résultats éloignés de l'extirpation de la chaîne sympathique cervico-thoracique dans l'angine de poitrine (*Archives des maladies du cœur*, t. XXXIII, n° 7-8, juillet-août 1940, p. 257).

(5) Pollard et Harvill, Infarctus du myocarde sans douleur (*The Americ. Journ. of the Med. Sciences*, t. CIC, n° 5, mai 1940, p. 628-635).

naire de gros calibre ne s'accompagne pas toujours de douleurs, les auteurs estiment que l'occlusion indolore des coronaires est rare. Les symptômes notés au moment de l'accident dans les 17 cas certains furent la dyspnée, les nausées, l'évanouissement ou le collapsus.

Laubry (1) attire l'attention sur les infarctus larvés du myocarde à forme fébrile, à propos d'un cas concernant un homme entré à l'hôpital avec une insuffisance aortique, un ventricule gauche hypertrophié, de la fièvre, un électrocardiogramme normal, des hémocultures négatives, enfin une gangrène massive du membre inférieur. On pensa à une endocardite thrombosante en rapport avec l'insuffisance aortique. Or, à l'autopsie, on trouva un caillot sur le pilier postérieur de la mitrale ; l'infarctus se prolongeait sur la paroi postérieure adjacente. Le malade n'avait jamais éprouvé ni douleur, ni trouble fonctionnel.

Le mécanisme de l'infarctus myocardique est complexe, et les lésions présentent des degrés divers d'intensité. Laubry et Lenègre (2) étudient ce mécanisme et ces diverses lésions. L'infarctus myocardique est le plus souvent une nécrose ischémique, dont l'oblitération d'un gros tronc artériel est la condition nécessaire et suffisante. A côté des infarctus récents, de type nécrotique ou hémorragique, et des infarctus anciens en plaques fibreuses, il existe aussi des foyers plus ou moins confluents et étendus d'apoplexie sanguine, séro-sanguine ou séreuse. Ces extravasations hématiques ou œdémateuses évoluent vers des scléroses moins mutilantes et moins massives, dont l'aspect ultérieur est celui d'une myocardite scléreuse localisée ou diffuse. Le diagnostic rétrospectif est alors parfois difficile. En dehors de l'ischémie, il faut incriminer des troubles vaso-moteurs réflexes, à point de départ coronarien, aortique ou pulmonaire.

Des réflexions sur le diagnostic de l'infarctus du myocarde et de ses complications emboliques sont suggérées à Laubry, Soulié, Emann-Zade (3) à propos d'une coronarite diffuse. Un homme de cinquante-cinq ans, après avoir fait des crises d'angor depuis plusieurs années, fit une crise typique d'infarctus du myocarde (douleur dramatique, bruit de galop, souffle systolique de distension et collapsus). Après quelques jours, le malade eut plusieurs crises de palpitations, l'une de fibrillation auriculaire, les autres de tachycardie ventriculaire normotopes, et succomba après un mois de séjour, à la suite d'une brusque hémiplégie gauche. Le diagnostic d'infarctus étendu à forme extensive, avec embolie cérébrale, fut infirmé par l'autopsie, qui montra l'absence de nécrose myocardique, un cœur volumineux avec myocardite diffuse et infarctus microscopiques disséminés, une artérite généralisée avec thrombose sylvienne.

Donzelot (4) étudie les foyers microscopiques d'apoplexie myocardique avec syndrome clinique et électrique d'infarctus sans oblitération coronarienne. Il fait les remarques suivantes : des foyers multiples d'apoplexie myocardique sont susceptibles de donner un syndrome clinique et électrique d'infarctus du myocarde. Les lésions, malgré leur apparente discrétion, paraissent d'un pronostic grave et peuvent entraîner la mort. Le fait que les lésions sont uniquement d'ordre histologique montre combien est insuffisant, en pareil cas, le seul examen macroscopique du cœur et du système coronarien. La multiplicité des zones intéressées, dans un cas comme celui qui est rapporté, doit inciter à la prudence dans le diagnostic du siège de l'infarctus, basé sur les courbes électriques. Dans ce cas particulier, les phénomènes vaso-moteurs dont dépend l'accident trouvent vraisemblablement leur origine dans la lésion pulmonaire, mais de multiples causes sont, sans doute, capables de produire ce même réflexe sur des myocardes prédisposés.

Bérard (5) rapporte 3 cas d'infarctus du myocarde avec tachycardie ventriculaire, dont deux suivis de mort et un avec survie prolongée. Ce dernier cas concerne une femme de cinquante et un ans, prise brusquement d'une crise de palpitations, suivie rapidement d'accidents asystoliques. Un tracé montre qu'il s'agit d'une crise de tachycardie ventriculaire branche gauche. Le paroxysme tachycardique dure huit à neuf jours, puis s'effectue le retour progressif à la normale, avec allongement de P. R. Cinq ans après la malade mène une vie normale, gardant seulement une légère dyspnée d'effort et un allongement de P. R.

(1) LAUBRY, Infarctus larvé du myocarde à forme fébrile (*Soc. méd. des hôpitaux*, 23 août 1940).

(2) LAUBRY et LENÈGRE, L'infarctus du myocarde. Ses lésions et son mécanisme (*Paris médical*, t. XXX, nº 18-19, 4 mai 1940, p. 219-226).

(3) LAUBRY, SOULIÉ et EMANN-ZADE, A propos d'une coronarite diffuse. Réflexions sur le diagnostic de l'infarctus du myocarde et de ses complications emboliques (*Archives des maladies du cœur*, t. XXXIII, nº 1-2, janvier 40, p. 18).

(4) DONZELOT, Foyers microscopiques d'apoplexie myocardique avec syndrome clinique et électrique d'infarctus du myocarde sans oblitération coronarienne (*Soc. franç. cardiologie*, 18 février 1940).

(5) BÉRARD, Infarctus du myocarde avec tachycardie ventriculaire. Survie prolongée (*Archives des maladies du cœur*, t. XXXIII, nº 1-2, janvier 1940, p. 50).

VII. — Péricardite constrictive calcifiante.

G. Ledoux-Lebard, P. Ordioni et P. Breton (1) publient une observation dont le début clinique remonte à une douzaine d'années et dont l'histoire schématise parfaitement l'évolution habituelle de la **péricardite constrictive calcifiante** : dès le jeune âge, vers quinze ans, sans cause décelable, sont apparues des crises de dyspnée d'effort bien différentes de celles de l'asystolie habituelle ; il s'y ajoute, en effet, une sensation d'oppression particulière, avec gêne épigastrique, nausées, vomissements, douleur dans l'hypocondre droit et augmentation de volume du foie qui gênent la position assise et font que la malade se trouve mieux étendue que debout. Il s'agit là non d'une asystolie banale, mais de l'*adiastolie*, gêne au remplissage diastolique, bien individualisée par les auteurs étrangers. Les crises, d'abord très espacées, vont en se rapprochant, mais il n'y a pas l'ascite et les œdèmes des membres inférieurs que l'on trouve habituellement signalés.

Manque également dans ce cas le bruit diastolique surajouté, interprété par Laubry et Pezzi comme un bruit de galop post-systolique, décrit par Lian comme une vibrance spéciale diastolique des parois calcifiées. Par contre, il y a un dédoublement du second bruit et un frottement systolique mésocardiaque, confirmés par les phonocardiogrammes enregistrés par A. Lemaire. Les électrocardiogrammes montrent les signes habituels (bas voltage, aplatissement et inversion de T dans plusieurs dérivations) et l'examen radiologique un cœur non augmenté de volume, avec battements peu marqués des bords, effacement du sinus cardio-phrénique droit, pointe mobile dans l'expiration et surtout calcification très étendue du péricarde, prédominant sur le sillon interventriculaire, mais formant une véritable coque qui entoure les deux tiers du cœur.

Les auteurs attirent l'attention sur la *tendance à la calcification* existant chez leur malade, dont ils trouvent la preuve dans la calcification précoce des cartilages costaux et dans une sclérose étendue du petit interlobe droit, mais qu'ils n'ont pu biologiquement démontrer par l'épreuve du tophus calcaire provoqué de Loeper, Michaux et Mahoudeau.

L. Laederich, J.-E. Thiéry et M. Duret (2) insistent dans leur observation sur la valeur clinique du signe stéthacoustique décrit par C. Lian, M. Marchal et J. Pautrat en 1933, la vibrance péricardique protodiastolique, et soulignent l'importance d'un autre symptôme, l'*hypertension veineuse*, qu'ils ont trouvé atteindre chez leur malade le chiffre considérable de 33 centimètres d'eau au pli du coude. Cette hypertension veineuse s'accompagnait d'une dilatation de tout le système veineux, avec légère cyanose et gros foie cardiaque. Ce cas soulève de plus un intéressant problème étiologique : un éclat d'obus qui a pénétré dans la plèvre gauche, en 1917, n'a-t-il pas touché le péricarde, comme dans le cas rapporté par Codvelle en 1934?

C. Lian (3) revient sur le signe stéthacoustique de calcification du péricarde qu'il a individualisé en janvier 1933 et qui a été retrouvé depuis par plusieurs auteurs. Il propose de donner à ce bruit spécialement vibrant, beaucoup plus intense que les deux bruits du cœur, survenant après le deuxième bruit et ayant son maximum dans la région apexoxyphoïdienne, le nom de : **vibrance péricardique isodiastolique**.

Les moyens perfectionnés d'inscription réalisés par le télestéthophone et l'électrokymographe, qu'il a mis au point avec Minot, lui ont, en effet, permis un repérage très précis du temps de la révolution cardiaque où se produit cette vibrance. Lian désigne sous le nom d'*isodiastole* la période correspondant à la ligne descendante du cardiogramme apexien, pendant laquelle le ventricule entrant en diastole change de forme sans changer de volume (période isovolumétrique), et réserve le nom de *protodiastole* à la période correspondant au soulèvement qui suit et qui correspond à l'afflux du sang auriculaire dans le ventricule à la suite de l'ouverture de la valvule mitrale. Dans l'étude des rythmes à trois temps du début de la diastole, le retard sur les phonocardiogrammes du bruit surajouté par rapport au début du deuxième bruit du cœur permet de localiser exactement dans le temps de la révolution cardiaque le bruit surajouté : c'est ainsi que le dédoublement sigmoïdien du second bruit se place au début de l'isodiastole, le claquement d'ouverture de la mitrale à la fin de l'isodiastole, le troisième bruit du cœur et le galop protodiastolique au moment de la protodiastole. Les données de repérage extrêmement précises, que Lian a su tirer d'une instrumentation poussée à un haut degré de perfection, lui permettent de localiser le bruit vibrant de la calcification péricardique à la fin de l'isodiastole (donc à peu près

(1) G. Ledoux-Lebard, P. Ordioni et P. Breton, Un cas de péricardite constrictive calcifiante (*Soc. méd. des hôpitaux*, 28 février 1941, p. 232).

(2) L. Laederich, J-E. Thiéry et M. Duret, Un cas de calcification du péricarde (*Soc. méd. des hôpitaux*, 28 février 1941, p. 221-226).

(3) C. Lian, La vibrance péricardique isodiastolique, signe stéthacoustique de la calcification du péricarde (*Soc. méd. des hôpitaux*, 28 février 1941, p. 227-232).

synchrone du claquement d'ouverture de la mitrale).

La localisation de la vibrance péricardique dans l'isodiastole conduit Lian à accepter pour son mécanisme l'interprétation proposée par Pedro Cossio : la vibrance, précédant l'arrivée du sang auriculaire dans le ventricule, est produite par la plaque calcaire elle-même, lorsque cesse brusquement, au début de la diastole, la déformation que lui a imprimé la systole ventriculaire.

Du point de vue pratique, la vibrance péricardique isodiastolique, quand elle existe, doit forcer l'attention et orienter le diagnostic vers la calcification du péricarde par ses seuls caractères stéthacoustiques : très grande intensité de sa vibrance avant tout, dépassant largement celle du deuxième bruit du cœur (et celle de tout autre bruit surajouté au deuxième bruit au début de la diastole, en particulier troisième bruit du cœur ou bruit de galop protodiastolique, qui sont des phénomènes sourds et dépourvus de vibrance) ; intervalle silencieux net la séparant du deuxième bruit (alors que le dédoublement sigmoïdien donne deux bruits juxtaposés) ; maximum apexoxyphoïdien et étendue considérable de sa zone de perception (occupant toute la région précordiale et atteignant les régions sussternale et sus-claviculaires).

La seule difficulté diagnostique peut être avec un claquement d'ouverture de la mitrale, qui, d'ailleurs, sur les phonocardiogrammes, se situe aussi à la fin de l'isodiastole.

Sans doute est-il, en général, de moindre intensité ; cependant, pour que la vibrance péricardique prenne toute sa valeur, il est bon que l'ensemble clinique, la radiologie et l'électrocardiographie écartent tout rétrécissement mitral. Cette réserve est surtout valable dans les cas où existe un simple *claquement péricardique isodiastolique* : si la vibrance péricardique est inconstante dans la calcification du péricarde (Lian s'estime particulièrement favorisé de l'avoir trouvée dans trois cas sur six), par contre, il semble que puisse en effet exister dans certaines symphyses péricardiques sans calcification un bruit surajouté analogue, mais beaucoup moins intense et, par suite de diagnostic beaucoup plus délicat avec un claquement d'ouverture de la mitrale.

Si le cas de calcification du péricarde de Laederich était remarquablement toléré et n'entraînait que des troubles fonctionnels légers, l'aggravation progressive observée chez sa malade par Ledoux-Lebard l'amène à discuter chez elle une **intervention chirurgicale** directe sur le péricarde, tout au moins une péricardectomie limitée, quitte à multiplier ensuite les temps opératoires, technique qui semble avoir donné dans des cas semblables de beaux résultats à l'étranger. Contrairement à Soulié, qui se montre opposé à l'intervention, C. Lian (1) serait assez disposé à y avoir recours dans ce cas, malgré les risques qu'elle comporte, en raison de l'évolution progressive et fatale, sans attendre l'apparition de la grande insuffisance cardiaque qui compromettrait beaucoup le succès opératoire. La guérison obtenue récemment par péricardectomie, chez une enfant, par Santy et ses collaborateurs (2), dans un cas de péricardite chronique constrictive, non calcifiante il est vrai, est particulièrement encourageante.

VIII. — Dilatations congénitales de l'artère pulmonaire.

La *coexistence d'une érythrémie vraie et d'une dilatation de l'artère pulmonaire*, qui a fait l'objet de la thèse de H. Dugrenot (3), puis d'une communication de R. Kourilsky, J. Regaud et H. Dugrenot (4), a attiré l'attention sur les dilatations congénitales de l'artère pulmonaire.

L'érythrémie, d'abord discrète, mais réelle, confirmée par le diamètre moyen normal des hématies, la splénomégalie modérée, la reviviscence médullaire légère décelée par l'examen du sang et la ponction sternale, l'accentuation ultérieure de la polyglobulie (à 9 760 000) et l'apparition d'accidents hémorragiques multiples, est rattachée par les auteurs au ralentissement de la circulation du sang artériel pulmonaire qui résulterait pour eux de l'énorme dilatation de l'artère pulmonaire : la polyglobulie réactionnelle consécutive à l'anoxhémie et à la stase pulmonaire relative mettrait en jeu à la longue une hyperactivité érythroblastique de la moelle osseuse.

Il est à noter cependant que l'érythrémie est exceptionnelle dans les dilatations de l'artère pulmonaire, puisque, en dehors de ce cas clinique vérifié à l'autopsie, il n'en existerait, dans la littérature, que deux autres cas, purement anatomiques, publiés en 1925 par Schreyer.

Ce dernier auteur considérait la dilatation de

(1) C. Lian, Discussion de la communication de G. Ledoux-Lebard (*Soc. méd. des hôpitaux*, 28 février 1941 p. 238-240).

(2) Santy et collaborateurs, La péricardite chronique constrictive, à propos du premier cas français de guérison par la péricardiectomie (*La Presse médicale*, 27 décembre 1939, p. 1676-1679). — Gabriel Piquet, De la symphyse du péricarde ; conceptions actuelles cliniques, étiologiques et thérapeutiques (*Thèse de Lyon*, 1939).

(3) H. Dugrenot, Érythrémie et dilatation de l'artère pulmonaire (*Thèse de Paris*, 1939).

(4) R. Kourilsky, J. Regaud et H. Dugrenot, Érythrémie chez une malade atteinte d'une dilatation de l'artère pulmonaire (*Soc. méd. des hôpitaux*, 22 novembre 1940, p. 764-770).

l'artère pulmonaire comme acquise et secondaire à la surcharge sanguine due à l'érythrémie, tandis que R. Kourilsky et ses collaborateurs tiennent cette dilatation pour congénitale (en se basant, en particulier, sur la coexistence d'un mégacæcum et d'une dyspnée d'effort légère datant de l'enfance) ; ils la rapprochent des dilatations idiopathiques congénitales de l'artère pulmonaire récemment étudiées par Routier et Brumlick (1).

Rapportant neuf autres observations de dilatation de l'artère pulmonaire, dont huit avec autopsie, R. Kourilsky, M. Guédé et J. Regaud (2) leur attribuent également une origine congénitale et insistent sur l'aspect radiologique (saillie anormale de l'arc moyen et des crosses pulmonaires, animée d'une pulsatilité violente et diffuse), sur l'inconstance des autres symptômes physiques (accentuation ou dédoublement du deuxième bruit, ou souffle systolique, au foyer pulmonaire) et sur la variabilité extrême des signes fonctionnels et de l'évolution.

Ils distinguent les cas où la dilatation de l'artère pulmonaire : *a.* coïncide avec des *malformations cardiaques*, notamment une communication interauriculaire (à suspecter quand existe un grand élargissement de l'image cardiaque à la radio, avec débord des cavités droites) ; *b.* est associée à une *hypoplasie aortique* et manifestement congénitale ; *c.* est *isolée*, l'aorte étant de volume normal ou augmenté et l'origine congénitale, quoique très vraisemblable, étant alors moins évidente.

C. Lian (3) élève des doutes sur l'origine congénitale de la totalité des cas rapportés. Pour lui, il faut faire place, à côté des dilatations artérielles pulmonaires relevant d'une artérite pulmonaire primitive ou secondaire et à côté des dilatations congénitales, à des *dilatations fonctionnelles et acquises* du tronc artériel pulmonaire survenant sans sclérose comme conséquence d'une artériolite pulmonaire généralisée ou d'une hypertension artérielle pulmonaire primitive.

Ch. Laubry, à la suite des communications de R. Kourilsky et des publications ultérieures (4), se fondant sur 39 cas personnels (dont 8 avec autopsie), après avoir proposé une classification des dilatations congénitales de l'artère pulmonaire analogue à celle adoptée par R. Kourilsky, insiste sur l'interprétation du *syndrome radiologique* décrit par Mac Guinn et Paul D. White, puis par P. Cossio et R. S. Arana comme propre à la communication interauriculaire : proéminence de l'arc inférieur droit, forte saillie de l'arc moyen bombé et pulsatile avec ombres hilaires larges et fortement expansives, le tout contrastant avec l'exiguïté, voire même l'invisibilité de l'hémicercle aortique. Cet aspect radiologique serait, en réalité, le fait non d'une communication interauriculaire (contingente et souvent absente), mais d'un vice de cloisonnement du tronc commun artériel, d'où résulte une artère pulmonaire congénitalement grosse en contraste avec une aorte congénitalement petite. Cette malformation congénitale s'accompagne de signes stéthoscopiques variables, fonction de la grosse dilatation du tronc de l'artère pulmonaire et de la surcharge de la petite circulation, de phénomènes dyspnéiques et de cyanose tardifs, avec polyglobulie réactionnelle et modifications rétiniennes souvent très accentuées, de déviation droite habituelle de l'axe électrique du cœur avec inversion de T_3 ou de T_2 et T_3 et blocs de branche droite assez fréquents. L'évolution se fait avec prédilection vers des pneumopathies chroniques, l'insuffisance ventriculaire droite, l'artérite pulmonaire secondaire.

IX. — Cardiopathies et grossesse.

Ch. Laubry, D. Routier et P. Mathivat (5), étudiant la question des *indications opératoires* en présence des grossesses survenant chez des cardiopathes, pensent que le point de vue cardiologique doit conduire à être plus interventionniste qu'il n'est actuellement habituel chez les accoucheurs. Ce sont pratiquement les cardiopathies rhumatismales, et surtout les *sténoses mitrales*, qui peuvent amener à envisager l'interruption de la grossesse ou l'intervention chirurgicale à terme ou à son voisinage.

Facteur mécanique, facteur inflammatoire et évolutif, facteur neuro-endocrinien même, doivent être envisagés et analysés, car ce sont eux qui commandent les rapports de la cardiopathie et de la grossesse. La radiologie qui permet d'apprécier les réactions du myocarde et de la circu-

(1) D. Routier et Brumlick, Dilatation idiopathique, congénitale de l'artère pulmonaire (*Soc. de Cardiologie*, mars 1940).

(2) R. Kourilsky, M. Guédé et J. Regaud, Les dilatations congénitales de l'artère pulmonaire (*Soc. méd. des hôpitaux*, 29 novembre 1941, p. 772-777).

(3) C. Lian, Discussion (*Soc. méd. des hôpitaux*, 29 novembre 1941, p. 778-779).

(4) Ch. Laubry, D. Routier et R. Heim de Balsac, Grosse pulmonaire, petite aorte, affection congénitale (*Soc. méd. des hôpitaux*, 13 décembre 1940, p. 847-850). — Ch. Laubry et D. Routier, La dilatation congénitale de l'artère pulmonaire (*Académie de médecine*, 4 février 1941, p. 126-140). Voy. aussi la discussion sur les communications interauriculaires à la *Société française de Cardiologie*, février 1939.

(5) Ch. Laubry, D. Routier et P. Mathivat, Cardiopathies et grossesse (Les indications opératoires) (*Académie de médecine*, 18 mars 1941, p. 322-328).

lation pulmonaire, l'électrocardiogramme qui renseigne tant du point de vue morphologie que du point de vue rythme sur le comportement contractile du myocarde, la vitesse de sédimentation des hématies et la courbe thermique qui donnent des indications précieuses sur l'état évolutif et réactionnel de la cardiopathie sont autant d'éléments à considérer. Il faut voir si la cardiaque fera les frais non seulement de sa grossesse et de son accouchement, mais aussi des mois qui suivront. L'arythmie complète, l'œdème aigu du poumon, l'apparition d'hémoptysies sont autant de facteurs de gravité.

Dans 42 cas, l'intervention a été décidée, avec 2 morts post-opératoires ; dans 35 cas, il fut fait une césarienne abdominale avec ligature des trompes.

Clerc (1), tout en admettant la complexité de la pathogénie des accidents gravido-cardiaques, reste de ceux qui accordent le rôle le plus important aux influences d'ordre mécanique. Si la césarienne haute paraît réaliser souvent l'intervention de choix, la stérilisation associée d'office lui semble davantage discutable. De telles interventions restent d'ailleurs exceptionnelles : la cure digitalique judicieuse et graduée, en recourant en particulier aux petites doses répétées, permet, en bien des cas, de combattre efficacement les accidents gravido-cardiaques ; le repos plus ou moins complet pouvant aller d'emblée jusqu'à l'hospitalisation précoce et prolongée dans les cas s'annonçant d'emblée comme graves est capital.

Nos lecteurs trouveront d'ailleurs ci-contre un article très documenté du Pr A. Clerc, qui a bien voulu, sur notre demande, exposer sa conception personnelle sur la conduite à tenir en présence de ces accidents gravido-cardiaques si redoutables.

A la demande de Bar, l'Académie de médecine doit reprendre ultérieurement la discussion de cette importante question.

(1) Clerc, Discussion (*Académie de médecine*, 18 mars 1941, p. 328-331).

A PROPOS

DE LA PROPHYLAXIE ET DU TRAITEMENT DES CARDIOPATHIES CHEZ LES FEMMES ENCEINTES ET DE LEURS ACCIDENTS

PAR

A. CLERC

Malgré la leçon fondamentale de Peter (27 novembre 1871), où furent à la fois dénommés et dénoncés les accidents gravido-cardiaques, de nombreux auteurs, quelques années après, tout en ne méconnaissant nullement l'extrême gravité des troubles considérés, firent entendre une opinion différente ; car, malgré la rigueur des célèbres aphorismes, dignes du brillant orateur qui les avait émis, ils arrivèrent assez vite à se convaincre de ce que de pareilles interdictions présentaient de trop absolu, et à chercher dans quelle mesure pouvait être émoussé le quasi-anathème, lancé contre toute femme « atteinte de maladie de cœur, et qui, pour son malheur, devient grosse ». Déjà, la thèse classique de Pouliot avait reflété fidèlement le début de cette évolution (1904). Plus tard, bien des pages furent écrites, bien des jugements, parfois un peu dissemblables, furent portés, et cependant d'indiscutables et consolants progrès s'accomplirent, surtout depuis que s'était réalisée, entre cardiologues et obstétriciens, une collaboration régulière et bienfaisante. Nous même, en 1932, avions essayé de résumer les derniers résultats acquis (1) ; mais le problème n'a cessé de préoccuper, de passionner même, l'opinion médicale, et, dans tous les pays, spécialement en France, les thèses et les mémoires se sont succédé. Dès 1923, la New-York Heart Association (2) proposait une classification des malades, souvent adoptée dans la suite ; en 1938, la Société allemande de Gynécologie (3),

(1) A. Clerc, in *Problèmes actuels de Pathologie* (Paris, Masson, 1932, 2e série, p. 1).

(2) In *Boston Med. and Surg. Journ.*, 1923, t. CLXXXIX, p. 762. Voy. aussi H. Pardee, *J. of Am. med. Assoc.*, 1934, t. CIII, p. 1899.

(3) Voy. *Arch. für Gynäk*, 1938, p. 24 et 62. Rapport de V. Jaschke et discussions.

à Berlin, en 1939, celle des médecins, gynécologues et obstétriciens de langue française, à Lausanne (1), entendirent des rapports très documentés, soulevant des discussions approfondies. Tout récemment, enfin, devant l'Académie de médecine, la communication de M. Lantuéjoul (2), celle de MM. Laubry, Routier et Matbrivat (3), avec les débats qu'elles ont provoqués, ont montré que l'intérêt de la question se trouvait bien loin d'être épuisé ; il nous a donc semblé indiqué, en nous fondant et sur notre expérience personnelle et sur les documents récemment publiés, mais sans nous perdre dans une bibliographie vraiment innombrable (4), de résumer brièvement les doctrines en cours, limitées cependant aux données générales de thérapeutique et de prophylaxie.

Il convient de faire dès maintenant observer que, tout en nous maintenant sur le seul terrain des manifestations cardiaques, nous éliminerons les cas, vraiment trop complexes où, sans parler d'un rhumatisme évolutif, ni d'un syndrome toxique, viennent s'associer la scoliose, l'insuffisance rénale, l'hypertension, avec ou sans néphrite avérée, ou bien encore les diverses causes de dystocie ; d'autre part, les lignes suivantes concerneront principalement les femmes atteintes de lésions mitrales, mentionnées dans plus de 70 p. 100 des cas, et dont les méfaits sont les plus typiques.

Une condition indispensable résidera dans l'établissement, le plus précoce possible, d'un *diagnostic rigoureusement motivé* ; car, d'une part, des lésions indiscutables risquent d'être demeurées ignorées, jusqu'au début de la grossesse ; d'autre part, la dyspnée, l'œdème des jambes, l'accentuation du deuxième bruit pulmonaire, et même, parfois, les souffles transitoires sont si fréquemment observés (surtout vers les derniers mois, et à mesure que le cœur se trouve refoulé) chez des femmes gravides, dont l'appareil circulatoire est, cependant, indemne, que leur mauvaise interprétation a été susceptible de conduire à des erreurs non moins regrettables (5). Enfin il ne suffit pas de repérer exactement la lésion dès le début de la grossesse, ni d'essayer d'en apprécier alors la tolérance ; on ne devra pas perdre de vue, en effet, la nécessité de *suivre pas à pas l'évolution ultérieure*, car, si les accidents peuvent s'observer dès les premières semaines, c'est souvent à partir du quatrième ou cinquième mois qu'ils apparaissent, ou, surtout, s'exagèrent, et cela jusqu'au travail et à l'expulsion, lesquels marquent des phases particulièrement critiques. D'un autre côté, il ne faut pas croire que la « délivrance de la malade » soit toujours une « délivrance pour le cœur », et, sans parler de la possibilité de collapsus, d'embolies ou même de thrombose cardiaque, accidents heureusement exceptionnels, la période *post-partum* immédiate, et les semaines suivantes voient, rarement il est vrai, la première apparition de la défaillance circulatoire, mais, trop souvent, l'exagération de cette dernière, sous la forme d'une asystolie qui risque de « brûler les étapes », ou, tout au moins, fait que la résistance du cœur, après la grossesse, reste nettement inférieure à ce qu'elle était auparavant. Mais, bien que de telles éventualités prennent une importance capitale, il est difficile, dans la pratique, de prolonger suffisamment l'observation des patientes, de manière à établir un pourcentage précis, et peu de travaux récents ont été publiés sur la question ; Naish (6) admet, cependant, que chez 37 p. 100 des malades (déjà décompensées il est vrai) les troubles se sont ultérieurement aggravés ; aussi la mortalité se montre-t-elle importante, bien que, pour les mêmes raisons, et en y ajoutant l'évolution toujours possible de l'ancienne infection rhumatismale et les risques généraux de toute cardiopathie y compris l'endocardite maligne, les précisions soient difficiles à obtenir. Il semble cependant que, d'une manière générale, les femmes de cette catégorie, ayant présenté des

(1) Comptes rendus in *Gynécologie et Obstétrique*, Paris, Masson. 1941.

(2) Séance du 4 mars 1941, p. 255.

(3) Séance du 18 mars 1941, p. 322.

(4) Pour la bibliographie d'ensemble, consulter principalement, outre notre article, le très remarquable rapport de F. BALARD, P. BROUSTET et R. MAHON au Congrès de Lausanne, avec les communications annexes (voy. Comptes rendus ou bien encore *Obstétrique et Gynécologie*, 1939, n° 6). Voy. encore les Thèses de LAENNEC (Paris, 1930), ROUCHY (Paris, 1938), MAGNIN (Lyon, 1939), CREMNITZER (Strasbourg, 1935). Voy. aussi l'excellent *Traité* de JENSEN (*The Heart in Pregnancy*, Saint-Louis, U. S. A., 1938), le livre de CRIGHTON BRAMWELL et E. A. LONGSON, *Heart disease and Pregnancy*, Londres, 1938, et le rapport de V. JASCHKE (avec discussions), au *Congrès de Berlin*, in *Arch. für Gyn.*, 1938, t. CLXVI, p. 24 et 62.

(5) Voy. en particulier W. A. SODEMAN (*Am. Heart J.*, 1940, t. XIX, p. 385).

(6) CHARLOTTE NAISH, *J. of Obst. Brit. Emp.*, 1937, t. XLIV, p. 659.

grossesses, succombent plus tôt que les nullipares ; encore la différence est-elle moins grande qu'on pourrait le croire, la durée totale de la vie, selon Reid (1), étant de 42,4 ans pour les premières, et de 47,2 pour les secondes.

I. LES MÉTHODES PUREMENT MÉDICALES *sont d'une telle importance que c'est par leur mise en œuvre que commencera tout essai de thérapeutique.*

1° *a.* Cette dernière suppose essentiellement, comme on vient de le voir, *une surveillance attentive*, nécessitant des examens, renouvelés d'autant plus souvent que les troubles auront été plus précoces, et qui *sera maintenue le plus longtemps possible après l'accouchement* ; examens qui ne porteront pas seulement sur les signes fonctionnels ou objectifs, mais qui nécessiteront, sans parler de l'électrocardiographie, la mise en œuvre, désormais classique, de la radiologie, laquelle, mieux que toute autre, permettra de suivre l'état des cavités cardiaques, et spécialement des oreillettes, en soulignant le début, l'importance ou la progression éventuelle de leur dilatation, ainsi que ceux de l'encombrement pulmonaire.

b. En même temps, sans parler de la prophylaxie, ni du dépistage de toute infection générale ou locale par exemple (bronchique ou même buccale), se posera *l'obligation non moins fondamentale du repos*, de l'observance duquel dépendra, en grande partie, le pronostic présent ou futur.

c. Le traitement *médicamenteux* n'est pas moins nécessaire, et, pour ne considérer que le cœur lui-même, il suffira de rappeler que, par petites doses répétées ou par cures, plus importantes mais plus espacées, l'administration de la digitale reste indispensable, à titre curatif ou prophylactique, sans parler des diurétiques tels que la théobromine ; les injections d'ouabaïne seront réservées aux cas les plus graves, ainsi que la saignée, moyen héroïque de combattre efficacement, avec la morphine, l'œdème aigu pulmonaire.

2° *L'application* de ces moyens, nous le répétons, indispensables variera, évidemment, suivant les cas.

a. Pour les patientes qui ne souffrent pas de troubles apparents (catégorie I des auteurs américains), l'hygiène sera modérément sévère, et consistera surtout dans l'absence de fatigue durant les premiers mois ; toutefois, durant le dernier, il y aura grand intérêt à considérer la femme comme si elle était réellement décompensée, à supprimer toute occupation trop active, au besoin à la maintenir dans la position étendue, et à instituer, d'office, la cure médicamenteuse classique. Bien que l'attention ne doive pas se relâcher, spécialement au moment du travail, il est rare que ce dernier donne lieu à des incidents, du moins chez de tels sujets, quoique l'accouchement à l'hôpital reste préférable.

b. La même conduite devra être adoptée vis-à-vis des patientes dont la circulation faiblit légèrement (catégorie II *a* des auteurs américains), mais avec plus de rigueur, grâce à des cures digitaliques plus souvent renouvelées, avec des examens radioscopiques plus fréquents et en utilisant tous les moyens destinés à découvrir, dès son début, la décompensation véritable, qui est ici plus menaçante. *c.* Mais, dès que la véritable insuffisance cardiaque fait son apparition, à plus forte raison si elle est préexistante ou se manifeste dès le début de la grossesse (catégories II *b* et III), on n'hésitera pas à prescrire immédiatement, ou même *d'emblée, le repos au lit*, et cela pendant *plusieurs mois*, jusqu'à l'accouchement ; c'est pourquoi le séjour à l'hôpital (ou l'établissement de conditions analogues) deviendra d'autant plus indispensable que lui seul permettra d'agir énergiquement et sans perte de temps si les circonstances viennent plus tard à l'exiger.

3° Les méthodes médicales ne servent pas seulement de base au traitement général, curatif ou prophylactique, elles ne sont pas moins indispensables, comme moyens préparatoires à une intervention décidée. Si des accidents se produisent particulièrement graves, elles peuvent même garder la prépondérance par rapport à cette dernière qui, dans le cas d'œdème suraigu, pulmonaire par exemple, est considérée par de nombreux auteurs comme capable d'entraîner des résultats néfastes, si elle est trop immédiatement mise en œuvre.

II. Les mesures précédentes, nous le répétons, doivent être considérées comme fondamentales, et il n'est personne qui n'en reconnaisse les bienfaits, ainsi que la nécessité d'y recourir avant toute autre décision ; et leur renouvellement, au cours d'une même

(1) *J. Am. med. Assoc.*, 1930, t. XCV, p. 1472.

grossesse, n'est pas moins à conseiller que leur mise en action. Malheureusement, d'emblée ou à la longue, elles peuvent se montrer infructueuses, et, à tous moments, des méthodes plus directes, d'ordre OBSTÉTRICAL, risquent de se trouver indiquées.

1° *a*. Les premières concernent l'*accouchement* lui-même, que facilitera, par exemple, une application de forceps, ou même la section du col. Les cas extrêmes, cependant, réclament des moyens plus héroïques, et les obstétriciens sont d'accord, aujourd'hui, pour préconiser les méthodes à la fois « rapides et chirurgicales », selon l'expression de Brindeau, et, avant tout, la césarienne haute, sur laquelle il n'est pas de notre compétence d'insister, pas plus que sur le genre d'anesthésie, bien que la majorité des auteurs admettent les avantages de la locale ; quant à la rachi-anesthésie, bien qu'elle ait été employée parfois sans désavantage, elle serait moins bien indiquée, en principe, vue l'hypotension artérielle qu'elle risque d'entraîner.

b. La conduite précédente suppose une grossesse menée au voisinage du terme ; or l'apparition précoce d'une décompensation grave empêche qu'il en soit toujours ainsi. Déjà, la gestation peut s'interrompre d'elle-même, et l'on sait qu'en raison des bons effets que souvent ils entraînent l'*avortement* et l'*accouchement prématuré spontanés*, assez fréquents d'ailleurs, puisqu'ils surviendraient respectivement dans environ 8 p. 100 des cas, ont été considérés par certains comme une quasi-défense de l'organisme, dirigée par la nature elle-même, défense que viserait, en somme, à imiter l'*interruption artificiellement provoquée*, selon une technique aujourd'hui bien réglée, la césarienne haute étant préférée, dès que l'âge du germe le permet. Malgré le traumatisme indiscutable, l'opération est, en général, bien supportée, souvent même d'une manière presque étonnante ; souvent aussi, elle amène une sédation rapide, et parfois inespérée, des accidents les plus menaçants. Mais, sans doute en raison de circonstances défavorables dues au terrain, la simple introduction d'une laminaire peut amener des réactions inquiétantes (Couvelaire), et la mortalité post-opératoire n'est pas à négliger ; par exemple, même dans les conditions les meilleures, Couvelaire et Rouchy ont perdu 2 malades sur 14 (14,2 p. 100) ; Stander et Kuder, 1 sur 30 ; Bramwell et Longson, 2 sur 24 avortements provoqués et 3 sur 19 césariennes (1). De même, si l'avenir des cardiopathes est, en général, heureusement influencé, là encore le fait n'est pas constant puisque, dans les douze mois qui suivirent, la mortalité fut de 35 p. 100 selon la statistique de Couvelaire et Rouchy.

c. Au souci de mettre fin immédiatement à une situation devenue dangereuse, s'ajoute celui d'écarter, pour l'avenir, toute crainte de grossesse nouvelle. Suivant les cas, l'abstention ultérieure, ou, du moins, la *limitation* dans le nombre, serait, en conséquence, à suggérer ; mais un moyen plus péremptoire et plus efficace est constitué par la *stérilisation*, réalisée de préférence, non par la radiothérapie, qui pourrait compromettre la fonction ovarienne, mais par la ligature des trompes, dont la césarienne préalable rend la réalisation facile ; les deux manœuvres se compléteraient donc.

2° *a*. Même très résumées, les *indications* de l'interruption de la grossesse restent multiples. Les unes concernent la femme elle-même, et l'on ne saurait nier l'influence fâcheuse des grossesses antérieures, trop nombreuses et trop rapprochées, surtout quand elles ont entraîné déjà des accidents graves, et, à plus forte raison, nécessité l'interruption. Vis-à-vis de ces multipares, peut dominer aussi la préoccupation de conserver une mère à la famille qu'elle élève. Pour ce qui regarde les lésions cardiaques, si certaines semblent, en principe, mieux supportées ; si d'autres, comme le rétrécissement mitral, entraînent des réserves particulières, aucune ne constitue un *veto* absolu : pas même les malformations congénitales. Seuls parmi les troubles du rythme, ceux liés à la fibrillation ou au flutter auriculaire représentent des signes de mauvais augure (Mackenzie) ; sans parler de l'insuffisance aortique, d'ailleurs peu fréquemment en cause et susceptible d'être bien tolérée, il en est de même de l'*insuffisance avérée du cœur gauche*, surtout avec déformations des complexes électriques, à type dit de « bloc de branches », à plus forte raison s'il s'y joint des crises tachycardiques,

(1) Il existe même dans la littérature quelques observations où la césarienne, pratiquée chez des femmes mortes de complications cardiaques, permit l'extraction d'enfants vivants.

la maladie de Bouveret proprement dite ne représentant pas une indication, mais il s'agit là de circonstances tout à fait exceptionnelles (1). Ce n'est d'ailleurs pas tant l'existence de telle lésion qui importe, que la *manière dont cette dernière affaiblit l'énergie du myocarde.* Lorsqu'un tel fléchissement se réalise, la dyspnée, la cyanose, la stase veineuse, l'abaissement tensionnel, les œdèmes, l'oligurie, etc., le soulignent suffisamment, mais déjà doit être prise en grande considération la signature de cette asystolie à type pulmonaire, si caractéristique de celle qui survient durant la grossesse, et dont les hémoptysies répétées et surtout l'œdème aigu sont les manifestations frappantes, la dernière étant d'autant plus néfaste qu'elle peut survenir inopinément, et semble laisser après elle un cœur redevenu indemne, illusion que vient détruire brutalement une récidive toujours à craindre et non moins brutale que la première. Il serait du plus haut intérêt, cependant, de pouvoir surprendre la décompensation circulatoire dès son début, et dans sa période, en quelque sorte, « inapparente » ; mais il faut reconnaître que les différents critères proposés sont encore bien décevants, et nous ne pouvons y insister davantage.

b. Il n'est d'ailleurs aucune des indications précédentes que la pratique ne soit susceptible de contredire éventuellement. Une grossesse dramatique peut être suivie d'une ou plusieurs autres sans incidents, et nous rappellerons, avec Pouliot, que l'une des malades atteintes de rétrécissement mitral, qui avaient motivé la retentissante leçon de Peter, fut revue quelques années plus tard par Pierre Merklen, dans un état satisfaisant, malgré qu'elle eût mis, non sans peine, il est vrai, un autre enfant au monde. Certaines femmes cyanosées, en dépit d'alternatives, finissent par accoucher de rejetons bien constitués (Couderc, Broustet). Nous pourrions également citer des exemples personnels où des hémoptysies répétées, une stase alvéolaire accentuée vérifiée à l'écran, des attaques d'œdème pulmonaire, nettes et récidivantes (comme nous l'avons constaté tout récemment encore avec notre ami et collègue Ecalle), ont permis, néanmoins, d'attendre le terme de la grossesse pour pratiquer, avec succès, la césarienne ; encore plus intéressante est l'observation de Gellé (2), où les mêmes crises œdémateuses n'empêchèrent pas la naissance, provoquée, de deux jumeaux bien vivants, la gémellarité ne constituant pas d'ailleurs une complication insurmontable (3). L'arythmie complète n'est vraiment grave que lorsqu'elle complète une asystolie intense. *Tout dépend, d'ailleurs, beaucoup de la manière dont les seules prescriptions médicales auront été suivies*, et il y a loin de la femme ayant bénéficié d'un repos et d'une mise en observation prolongés à la parturiente, parfois moribonde, admise d'urgence, épuisée par les fatigues multiples que les nécessités sociales, bien plus que la négligence, ne lui auront pas permis d'éviter.

3° *a.* Mais les patientes pour qui un traitement rigoureux est, dès le début, ou dans la suite, obligatoire sont de beaucoup les moins nombreuses, et leur proportion ne dépasse pas environ, 14 à 20 p. 100 des cardiopathes devenues enceintes ; encore, chez ces dernières, même dans le cas d'une insuffisance myocardique importante, la seule expectative, prolongée ou renouvelée, peut-elle être maintenue. Déjà, Peter lui-même avait relaté, non sans complaisance, l'histoire de deux dames, ayant présenté des troubles sérieux mais chez qui la simple hygiène, jointe à des cures digitaliques judicieusement établies, permit une heureuse délivrance. Les résultats obtenus par Couvelaire, présentés par Rouchy, dont la thèse (1938) complète celle de Laennec (1930), élève du même maître, sont particulièrement probants, puisque, sur 470 femmes, soumises aux précautions classiques, 24 p. 100 présentèrent des accidents plus ou moins accentués, mais qui cédèrent tous au traitement médical ; il en fut de même de 21 sur les 24 cas de décompensation rapportés par Voron, Pigeaud et Magnin (4) et, sur les 22 malades de la même catégorie que Parade avait soignées dans les mêmes conditions, aucune ne fut soumise à l'intervention (5).

b. La temporisation est donc permise, et les

(1) L'endocardite maligne, spécialement celle à forme lente, ne réclamerait pas, impérativement, l'interruption, d'autant que des enfants vivants ont pu être mis au monde, malgré la gravité de l'état maternel. Voy. en particulier MAC RAE, *J. Obs. Brit. Emp.*, 1937, t. XLIV, p. 300.

(2) *Bulletin Soc. obst.*, 1938, p. 523.

(3) Voy. en particulier Thèse de CASSAN, faite sous l'inspiration de Devraigne (Paris, 1926).

(4) Congrès de Lausanne.

(5) *Münchener. med. Woch.*, 1939, p. 681.

chiffres précédents le prouvent ; il n'en est pas moins vrai que les circonstances peuvent exiger l'*intervention*. Parmi ces dernières, certaines risquent d'être particulièrement impératives, tels une admission d'urgence à l'hôpital ou le danger d'une mort prochaine ; mais ce sont là des conditions déplorables, et l'issue fatale se produit parfois, jusque dans la moitié des cas, à tel point que le traitement médical devient éventuellement le seul que l'on ose instituer, du moins au début. Heureusement que la plupart du temps, aujourd'hui, les règles d'hygiène et de mise en surveillance, auxquelles sont systématiquement soumises les malades, permettent une plus mûre réflexion. L'indication fondamentale consiste dans la *progressivité de l'insuffisance cardiaque*, ou tout au moins de l'encombrement pulmonaire, et cela *en dépit d'un traitement médical continu, ou, au besoin, réitéré* ; on peut y joindre les crises répétées d'œdème pulmonaire, et, aussi, la notion d'une grossesse antérieure ayant donné lieu à des accidents graves, à condition que s'affirme actuellement une défaillance accentuée du cœur. Encore, comme nous l'écrivions en 1932, et comme ont bien voulu le rappeler les rapporteurs au Congrès de Lausanne, « la conduite ne peut finalement être dictée que par des conditions individuelles, qui ne sauraient être strictement standardisées » : d'où les discussions qui durent encore.

3° De toutes manières, quand l'intervention se fait, en quelque sorte, à froid, après une observation suffisamment prolongée, se pose une question troublante, à savoir la préoccupation de satisfaire à deux objectifs opposés : d'une part, diminuer pour la mère les risques d'une intervention, évidemment d'autant plus facile et moins déprimante que le développement de l'œuf sera moins avancé ; d'autre part, essayer de reculer l'échéance jusqu'à une époque, la plus proche possible du terme normal. Si ce dernier est presque atteint, le problème s'en trouve singulièrement simplifié. Dans le cas inverse, les chiffres cités par Couvelaire et ses élèves montrent comment peut être maintenue, le plus longtemps possible, la doctrine de Pinard, « soigner la mère en respectant l'enfant ». Chez les 15 patientes où elle fut pratiquée, 3 fois l'interruption eut lieu entre le septième et le neuvième mois (avec extraction du fœtus vivant), 4 fois du cinquième au sixième, et seulement 2 fois vers le deuxième, sans que cette temporisation eût entraîné des suites fâcheuses.

a. Aussi, bien que la comparaison des diverses statistiques soit rendue difficile par le fait que l'âge du fœtus n'est pas toujours mentionné, et sans vouloir multiplier les citations, qui seront trouvées dans les ouvrages d'ensemble signalés au début de cet article, est-il permis de conclure que l'opinion médicale actuelle est bien loin de l'avortement systématique chez les cardiaques, préconisé autrefois par Fellner (1920), ou tout au moins conseillé d'une façon (pressante, mais non impérative) par Séjourné (1928) (1) chez les mitrales: *il s'agit donc d'une méthode exceptionnelle*. Aussi, l'ensemble des *interventions* de ce genre ne dépasse-t-il pas 2,3 p. 100 d'après Couvelaire (470 cas) ; 2,87 p. 100 d'après Stander et Kuder (418 cas) (2) ; il en est de même de la césarienne haute, pratiquée, près du terme, 2 fois sur 46 par Jeannin, 3 fois sur 470 par Couvelaire, proportion un peu plus élevée d'après les mêmes auteurs américains (4,97), et de 5,4 p. 100 d'après Bramwell et Longson, encore que semble être dissipé l'engouement du début, qui avait porté à 67, pour un total de 500 patientes, le nombre des opérations réalisées par Carr et Hamilton (13,4 p. 100) (3). Par contre, les seuls moyens destinés à faciliter le travail entrent bien plus fréquemment en jeu, soit une proportion de 15 p. 100 d'après Couvelaire, dont celle mentionnée par Stander et Kuder reste très voisine.

b. Pour ce qui est de la *prophylaxie directe*, la limitation du nombre des grossesses, ou même l'abstention ultérieure, rencontre une approbation unanime, et la stérilisation tend, de plus en plus, à être conseillée, au point qu'elle est souvent regardée comme le corollaire naturel de chaque interruption, par voie abdominale, sans parler du côté juridique. On sait toutefois quels délicats problèmes pose l'ensemble de telles éventualités, problèmes d'ordre moral et religieux sur lesquels nous ne pouvons insister ici, mais qui ne laissent pas de troubler bien des consciences ; l'aquiesce-

(1) *Thèse Paris*, 1928.

(2) *Journ. Am. med. Assoc.*, 1937, p. 2092. Voy. aussi *Stander Am. j. obstetrics*, 1938, t. XXXVI, p. 413.

(3) *Am. j. of obstetrics*, 1933, t. XXVI, p. 835.

ment préalable de l'intéressée reste donc indispensable, et, malgré la responsabilité qu'il aura cru devoir assumer, le médecin risquera de se heurter à un refus, dicté par des raisons personnelles ou familiales, devant lesquelles il ne pourra que s'incliner.

c. Il semble, pourtant, que le moindre traumatisme, lié aux interventions précoces, et le souci de prévenir, sans retard, l'apparition d'accidents dont on ne peut se dissimuler ni la gravité ni la ténacité, aient conduit un certain nombre d'auteurs à envisager surtout la conservation de la vie maternelle. Une pareille tendance est reflétée déjà par exemple dans les communications des auteurs lyonnais tels que Voron, Pigeaud et Magnin, dans la thèse de Cremnitzer, élève de Kreis (Strasbourg, 1935), et aussi dans une première communication de Lantuéjoul, en collaboration avec Merger (12 interruptions précoces sur 14) bien que le même auteur ait insisté récemment, devant l'Académie de médecine, sur la prudence avec laquelle devait être proposée l'intervention, et seulement après un examen médical rigoureux. Mais la statistique personnelle, présentée par Laubry et ses collaborateurs, prend une importance d'autant plus grande qu'elle ne porte que sur des cas (au nombre de 52) où la grossesse fut interrompue, et cela *44 fois avant le terme*, soit 34 fois dès les premières semaines et 10 fois entre le troisième et le cinquième mois. Bien qu'il y ait eu, quand même, 2 morts à déplorer (soit 3,6 p. 100), les excellents résultats obtenus chez les autres patientes, d'une manière *durable* (car, plusieurs mois après, chez toutes, l'état du cœur demeurait satisfaisant), justifieraient cette manière de faire, d'autant que les indications et les techniques opératoires avaient été posées, et mises en œuvre, d'une manière irréprochable. Toutefois, si on ne peut qu'applaudir à la manière dont 8 enfants ont été sauvés en même temps que leur mère, par contre, la proportion considérable (65 p. 100) de fœtus sacrifiés précocement, avant d'attendre l'évolution ultérieure des troubles circulatoires, n'est pas sans donner à réfléchir. Sans doute s'agit-il, d'ailleurs comme dans les statistiques de Lantuéjoul et Merger, ainsi que dans celles des autres auteurs précités, non d'un ensemble d'observations relatives à la masse des femmes fréquentant une formation hospitalière donnée, mais d'une véritable sélection, opérée parmi des malades venant de centres divers, et soigneusement triées, en raison de l'importance particulière que présentaient les troubles, liés le plus souvent à une lésion mitrale relativement maligne ; encore le nombre, assez faible, des cas, échelonnés sur dix années de recherches, prouve-t-il, une fois de plus, le caractère exceptionnel de telles circonstances. Les raisons données par les auteurs résument celles de tous ceux qui, indépendamment du présent de la cardiopathe gravide, envisagent un avenir pourtant, de toutes manières, incertain. Mais, comme le font remarquer Balard, Broustet et M. Mahon, est-ce une raison péremptoire, et définitive, de sacrifier, en principe, un enfant, qui garde toute sa valeur sociale ? De pareilles conclusions mériteraient-elles d'être généralisées ? Et doit-on suivre Laubry et ses collaborateurs jusqu'au bout de leur argumentation, lorsqu'ils déclarent que leur façon de penser est « exactement le contraire » de certaines opinions admises ?

III. Conclusions. — 1. C'est un fait prouvé que près de 70 p. 100 des cardiopathes, devenues enceintes, accouchent normalement d'enfants bien constitués, ou ne présentent que des troubles insignifiants, quelques-unes même après des accouchements répétés (2) ; de toutes manières, les avortements spontanés sont devenus plus rares et la mortalité *par le cœur* s'est abaissée au point de n'être plus que de 3, de 2 et même de 1,6 p. 100, au lieu des chiffres plus de dix fois plus forts qu'elle atteignait autrefois ; mais on ne saurait nier la surcharge qu'impose, par définition, la grossesse à un appareil circulatoire déjà touché, ni la gravité des véritables accidents et, si le nombre de telles patientes est, à l'heure présente, nettement réduit, c'est dans ce petit nombre que s'observe la majeure partie des issues fatales, et aussi des interruptions provoquées. Mais si, dans l'ensemble, de pareils progrès ont été réalisés, c'est bien aux règles prescrites d'hygiène et de surveillance, dans la codification desquelles il faut reconnaître que les médecins des États-Unis ont été parmi les premiers à s'engager ; c'est pourquoi tout le monde est d'accord avec Balard, Broustet et Mahon, quand ils déclarent que « la gestation, surve-

(1) *Bull. Soc. obst.*, 1938, p. 402.

(2) Une malade de Budin ne présenta les premiers accidents qu'à son quinzième accouchement.

nant chez une cardiopathe, ne réclame le plus souvent que l'application d'une hygiène rigoureuse ou d'une thérapeutique strictement médicale ». De même est acceptée généralement la technique de l'interruption quand celle-ci a été reconnue nécessaire.

2. *a.* Par contre, en ce qui concerne les indications de cette dernière, l'unanimité n'est pas encore réalisée, bien qu'elle soit bien près de l'être, s'il s'agit d'un travail qui doit être rendu moins pénible, ou d'une grossesse dont le dénouement doit être hâté, mais *dans la limite de viabilité du fœtus.*

b. Dans le cas contraire, à moins d'une urgence immédiate, aucun des motifs théoriques à interruption, comme nous l'avons vu, ne représente une condition *sine qua non*, et, bien qu'il soit indispensable d'insister sur l'avenir des troubles en cause, ni la surveillance ni le traitement médicamenteux usuels prolongés aussi longtemps que nécessaire ne perdront alors de leur efficacité. Rien ne prouve qu'un avortement précoce soit, sans longue discussion, préférable, presque systématiquement, à l'expectation armée ; plus cette dernière aura été précoce et rigoureuse, plus grandes seront les chances de succès ; d'où l'impressionnante mortalité qui distingue les cas admis d'urgence, ou trop tardivement, à l'hôpital, mortalité trois ou quatre fois plus grande, au moins, que celle concernant les autres ; et la modestie de la situation sociale de certaines cardiaques, futures mères, ne doit à aucun degré entraîner pour elles une condamnation anticipée, ni une invitation à l'avortement thérapeutique ; ce serait au perfectionnement des lois ou des institutions de réduire encore davantage une pareille inégalité. De toutes manières, on ne saurait assez le répéter, l'*interruption précoce de la grossesse demeure l'exception.* Bien que relatif et réfléchi, mais consolant, cet optimisme se retrouve dans les travaux publiés en France, comme en nombre de pays étrangers, ceux de langue anglaise, comme le prouve la lecture des traités de Bramwell et Longson, surtout de Jensen ; allemande [v. Jaschke (1)] ; italienne [Consoli (2)], etc. ; à moins d'une urgence imprévisible, ce sera donc la progression inexorable des troubles de décompensation, malgré une thérapeutique énergique et réitérée, qui, avant tout, pourra permettre d'envisager ou de décider l'interruption.

Mais il faut, évidemment, compter sur les tendances individuelles des auteurs, car la nécessité d'engager définitivement sa responsabilité risquera de créer cette alternative angoissante : se réjouir ou se blâmer d'avoir ou de ne pas avoir agi, et cela au risque de sacrifier à la fois deux existences, tant il est difficile de distinguer entre les possibilités et les probabilités. A la limite, tout raisonnement rigoureux reste insuffisant, et force est de se réfugier dans le domaine inaccessible de la conscience avant d'admettre que, dans de telles éventualités ce qui compterait le moins devrait être la conservation de l'enfant, devenu, pour ainsi dire, l'ennemi de celle qui l'a conçu ; sans doute, la persuasion que, pour le présent et au besoin pour l'avenir, le spectre du danger s'est éloigné serait de nature à calmer certaines appréhensions, mais, en revanche, que de femmes, poussées par un désir instinctif ou par le sentiment du devoir, et voulant se dévouer jusqu'au bout, bravent toutes les interdictions, déjouent parfois toutes les prévisions alarmistes, mais, trop souvent, au péril et parfois aux dépens de leur vie, écrivent les pages les plus touchantes, parmi celles dont s'illustre le livre de l'amour maternel !

c. L'accord n'est donc pas complètement réalisé entre les partisans (du moins *en principe*) de la valeur prophylactique, plus encore que curative, de l'interruption et ceux qui jugent l'attente armée préférable, et, le plus souvent permise. Interventionniste, il faut savoir l'être, ou le devenir, sans attendre qu'il soit trop tard, mais par obligation. Aussi, dans le cours d'une carrière déjà longue, et après bien des discussions avec nos collaborateurs, bien rares sont demeurés les cas où nous nous y sommes décidé, sans avoir jamais regretté de nous être abstenu dans les autres, ni d'avoir temporisé *dans la limite du possible.* Il y a donc lieu de garder intact et d'intensifier l'espoir que cette collaboration, de plus en plus nécessaire et profitable, du cardiologue et de l'accoucheur, pourra parvenir à rendre plus exceptionnelles encore les indications et la mise en œuvre du mal, parfois nécessaire, qu'est l'avortement thérapeutique, mais dont nos efforts doivent tendre à limiter de plus en plus les bienfaits.

(1) Ce dernier se félicite d'avoir refusé d'intervenir chez 50 p. 100 des cardiopathes qu'on lui avait adressées avec indication d'avortement, après un examen médical approfondi.

(2) *Clinica ostetrica*, mai 1937, analysé in *Revue de Gynécologie et d'Obstétrique*, 1938.

LES TROUBLES DU RYTHME CARDIAQUE DANS LA MALADIE DE BASEDOW

PAR

Charles AUBERTIN

Professeur à la Faculté, médecin de l'hôpital de la Pitié.

Nous voudrions montrer dans cette leçon (1) l'importance considérable des troubles du rythme dans la maladie de Basedow et dans le goitre toxique, troubles qui ne sont connus que depuis peu, puisque la plupart des traités classiques ne les mentionnent même pas : cependant ils jouent un rôle considérable dans l'apparition de l'asystolie basedowienne ; aussi méritent-ils d'être traités à double titre, et pour eux-mêmes et à cause de la menace qu'ils constituent au point de vue de l'insuffisance cardiaque toujours possible. Par bonheur nous possédons contre certains de ces troubles, outre la thérapeutique cardiaque habituelle, une arme nouvelle, la thyroïdectomie : car ces troubles sont souvent, au même titre que la tachycardie basedowienne proprement dite, des symptômes d'hyperthyroïdie.

***

Rappelons d'abord, sans y insister, les caractères essentiels de la tachycardie basedowienne pure, tachycardie sinusale, nomotope, à réactions électrocardiographiques normales.

Elle est régulière, de rapidité modérée (de 100 à 140), variable selon les efforts, les émotions, le moment de la journée, présentant des exacerbations en ondes (non en crises paroxystiques), exagérée par l'injection sous-cutanée d'adrénaline, enfin accompagnée d'éréthisme cardiaque et artériel et de palpitations variables ; à l'auscultation, éréthisme, souffles anorganiques fréquents, élévation modérée et variable de la tension maxima avec minima normale ; à l'écran, augmentation modérée et inconstante de l'aire cardiaque ; à l'électrocardiogramme, raccourcissement pur et simple de la diastole avec ses conséquences, mais les différents éléments du tracé restent normaux.

(1) Leçon faite à la Clinique de l'Hôtel-Dieu, le 24 avril 1940.

***

En plus de la tachycardie basedowienne vraie on peut voir apparaître chez les hyperthyroïdiens des troubles du rythme d'une nature toute différente au point de vue de la physiologie pathologique, sinon au point de vue étiologique. A l'inverse de la tachycardie que nous venons d'étudier, ces troubles sont d'origine non sinusale, hétérotope, et revêtent des formes diverses. Ils sont, avons-nous dit, de connaissance relativement récente ; cependant, depuis quelques années, ils ont fait l'objet de travaux très importants et assez nombreux.

En réalité, nombre de basedowiens ne présentent pas la tachycardie classique décrite plus haut, mais des arythmies de types divers : ces cas sont relativement nombreux, comme on pourra en juger d'après la statistique suivante; celle d'Ernstène, que nous avons choisie parce qu'elle est une des plus récentes (1938) et des plus étendues (1 000 cas personnels). Cette statistique ne contient d'ailleurs pas que les arythmies, mais aussi tous les troubles cardiaques surajoutés des basedowiens.

Fibrillation auriculaire .	207	dont 104 avec cardiopathie organique. 103 sans cardiopathie organique.
Flutter	2	
Tachycardie paroxystique auriculaire	5	
Tachycardie paroxystique ventriculaire..........	2	
Insuffisance cardiaque ...	44	dont 29 avec fibrillation. 15 avec rythme normal.
Angine de poitrine	5	
Asthme cardiaque	3	

Nous étudierons successivement les différents troubles du rythme que peuvent présenter les basedowiens.

***

Les **extra-systoles** au cours de la maladie de Basedow, sont considérées comme très fréquentes par les uns (Read estime même que tout basedowien en présente à un moment donné de l'évolution de sa maladie), comme assez rares par les autres (6 p. 100 selon Krumbhaar, 3, 75 p. 100 selon Bickel et Frommel, 3,10 p. 100 selon Goodall et Rogers, 13 p. 100 selon Froyez).

Personnellement nous en avons rencontré assez fréquemment chez les malades de ville, et beaucoup plus rarement dans les tracés électrocardiographiques des malades étudiés à l'hôpital. Nous croyons que cette différence explique en grande partie les opinions contradictoires des auteurs, et nous pensons que c'est surtout à l'observation clinique qu'il faut s'adresser pour se faire une idée de leur fréquence.

Ces extra-systoles sont presque toujours ventriculaires, plus souvent gauches que droites ; des extra-systoles de types multiples peuvent coexister chez le même malade et parfois sur le même tracé ; parfois elles donnent lieu à un rythme bigéminé.

Elles sont tenaces, peu influencées par le traitement, et persistent même parfois après la thyroïdectomie.

Leur signification pronostique nous semble de peu de gravité ; lorsqu'elles surviennent chez un sujet en état de tachycardie sinusale, nous considérons, d'après notre expérience personnelle, qu'elles n'ont aucune signification fâcheuse et qu'on pourrait presque les négliger. Il n'en est pas de même, bien entendu, quand les extra-systoles sont un phénomène surajouté à l'arythmie complète.

***

Les crises de **tachycardie paroxystique** vraie, du type Bouveret, peuvent se voir au cours de la maladie de Basedow. Elles ont été étudiées par Grenet, Donzelot, Barkes, Hoffmann, Oddo. Elles sont fort rares et ne représentent dans la statistique de Bickel et Frommel que 1,25 p. 100, dans celle de Ernstène que 0,7 p. 100.

Il faut savoir les distinguer des exacerbations de la tachycardie basedowienne vraie : cliniquement, la distinction est toujours possible et généralement assez facile ; électrocardiographiquement, elle est évidente.

Cliniquement, début et fin brutaux ressentis par le malade sous forme d'un déclic ; chiffre des battements dépassant nettement 160 et atteignant souvent 200 ; cœur régulier, non influencé par les changements de posture, les efforts, les émotions ; l'éréthisme cardiaque et vasculaire n'est pas exagéré. Cependant la distinction peut être difficile chez certains basedowiens qui présentent, d'autre part, de fréquentes exacerbations de leur tachycardie avec sensations plus ou moins pénibles, ou chez certains autres qui ont habituellement un chiffre de pulsations dépassant 140. En général, toutefois, lorsqu'on examine un basedowien même en période d'exacerbation, la tachycardie se réduit peu à peu au cours de l'examen pour arriver au-dessous de 120 : un tel fait ne s'observe jamais au cours d'une crise de tachycardie paroxystique.

L'examen électrique lèvera facilement tous les doutes en montrant une tachycardie hétérotope, nodale ou juxta-nodale ; mais il est nécessaire d'essayer de faire cliniquement le diagnostic, parce que, les crises de tachycardie de Bouveret étant souvent très courtes, leur inscription peut rencontrer des difficultés.

Ajoutons que, si l'on n'assiste pas à la crise et si l'on s'en tient aux dires du malade, il pourra être très difficile de distinguer :

La poussée d'exacerbation de tachycardie basedowienne ;

La crise de tachycardie paroxystique vraie ;

La crise paroxystique d'arythmie complète.

Cette dernière, nous le verrons, s'observe plus souvent peut-être que la crise de Bouveret, chez les basedowiens.

La durée des crises de tachycardie paroxystique est aussi variable chez les basedowiens que chez les sujets à rythme normal, et peut varier de quelques minutes à plusieurs jours.

La signification pronostique de la tachycardie paroxystique chez les basedowiens est évidemment assez défavorable et, selon nous, plus sévère que celle des paroxysmes de tachycardie basedowienne, bien que ces derniers soient en somme les témoins d'une poussée d'hyperthyroïdie. Certes, beaucoup de ces crises sont éphémères, ne durant que quelques minutes et souvent difficiles à reconnaître ; elles peuvent aussi être très espacées ; mais, quand elles durent plusieurs jours, elles peuvent mener à une insuffisance cardiaque mortelle, comme nous en avons observé un cas : mort au cinquième jour de la crise, en asystolie, sans souffle ni bruit de galop, avec cœur régulier à 200 et sans exacerbation appréciable des signes basedowiens.

Le pronostic de la tachycardie paroxystique vraie, chez les basedowiens, doit être très réservé. En effet, le cœur, déjà fatigué et sur-

mené par la tachycardie basedowienne, est moins en mesure de supporter une crise de tachycardie hétérotope un peu prolongée qu'un cœur normal ou atteint d'une affection valvulaire bien compensée : que la crise dépasse quelques jours et la mort par insuffisance cardiaque irréductible pourra survenir.

***

L'**arythmie complète** est de beaucoup la complication la plus importante de la tachycardie basedowienne par sa fréquence, par sa signification pronostique, et même par sa nature pathogénique, car elle est en réalité un symptôme d'hyperthyroïdie.

Sa fréquence est reconnue par tous les auteurs comme beaucoup plus élevée que celle des autres troubles du rythme. Elle est évaluée, selon les statistiques, de 6 à 33 p. 100, mais les chiffres les plus nombreux sont situés entre 10 et 15 p. 100 ; entre les chiffres de Krumbhaar (6 p. 100) et ceux de Kerr et Hensel (33 p. 100), se placent ceux de 8 à 10 p. 100 (Clerc, Lian, Don et Langfly, Goodall), de 12 à 15 p. 100 (White et Aub, Froyez) ; notons, parmi les chiffres élevés, ceux de Ernstène (20 p. 100) et de Bickel et Frommel (25 p. 100).

Cette variabilité dans les résultats tient à ce que certaines statistiques sont anciennes (1916, date à laquelle on s'est aperçu de l'importance de la question), d'autres toutes récentes ; à ce que certaines sont des statistiques purement électrocardiographiques faites par principe sur des basedowiens, alors que d'autres ont un point de départ clinique, la constatation de l'arythmie ; beaucoup sont des statistiques hospitalières ne comprenant pas assez de malades de ville ; enfin, celles, les plus nombreuses, qui émanent des services de cardiologie contiennent une proportion élevée de cas compliqués et pas assez de cas légers.

Nous arrivons pour notre part à un chiffre relativement faible (9 p. 100), abaissé notablement par la participation des malades de ville ; elle serait encore plus faible si on y faisait figurer les petits basedowiens et les cas frustes à tachycardie légère.

Malgré tout, si sa fréquence n'est pas très grande, son importance est considérable, même par rapport à l'étude de l'arythmie complète en général, puisque, pour certains auteurs (Frey), 5 p. 100 des cas de fibrillation auriculaire seraient d'origine thyroïdienne ; Lahey (1932) estime que l'hyperthyroïdie est responsable de plus de fibrillations inexpliquées que toute autre cause.

Il ne faut pas oublier en effet que, dans certains cas, ce n'est pas par la tachycardie, mais par l'arythmie complète que certains malades entrent dans l'hyperthyroïdie, et nous suivons en ce moment une malade de soixante ans, bien portante jusque-là, qui présenta brusquement une arythmie complète sans lésion cardiaque, — et sans goitre, — à peine influencée par la digitale, et chez laquelle, après que le métabolisme basal eut été trouvé augmenté de 39 p. 100, un traitement par la diiodo-tyrosine à petites doses produisit en quelques jours une amélioration considérable qui se maintient depuis : chez elle, comme chez d'autres, les seuls signes d'hyperthyroïdie sont l'arythmie complète et l'élévation du métabolisme basal. D'autres cas analogues se caractérisent de même par de l'arythmie complète sans goitre ni exophtalmie avec élévation du métabolisme basal : quelques mois plus tard, on voit apparaître un goitre : la thyroïdectomie guérit à la fois l'hyperthyroïdisme et l'arythmie complète (Coelho).

Dans les cas habituels, la fibrillation des basedowiens débute par des *crises paroxystiques* d'arythmie complète qui sont souvent méconnues, soit parce qu'elles sont très brèves, soit parce qu'elles sont confondues soit avec des bouffées de tachycardie basedowienne vraie, soit avec des crises de tachycardie paroxystique, soit, si l'irrégularité a été constatée, avec des salves d'extra-systoles. Ces crises d'arythmie complète paroxystique sont tellement méconnues en pratique que la plupart des travaux publiés sur le sujet ne les mentionnent même pas. Pourtant nous en avons observé plusieurs cas.

Mentionnons ici une forme d'arythmie complète passagère un peu spéciale, celle qui survient après la thyroïdectomie ; elle a été observée par Ernstène et Mulvey trente et une fois sur 197 opérés dont le rythme était normal avant l'opération : elle apparaît généralement vingt-quatre ou quarante-huit heures après l'opération, ne dure que deux ou trois jours et cesse spontanément avec retour au rythme normal : elle est certainement due à

une poussée post-opératoire d'hyperthyroïdie aiguë, mais ici la tachycardie sinusale généralement observée est remplacée par de la fibrillation passagère.

Mais, dans la majorité des cas, c'est d'emblée et sans cause appréciable que s'installe l'arythmie complète, et l'on s'aperçoit un jour que, comme chez une mitrale, la tachycardie régulière s'est transformée en tachyarythmie avec fibrillation. Il arrive aussi que la malade vienne consulter parce qu'elle a constaté que les « battements de cœur » s'étaient exagérés et que le pouls était devenu irrégulier. Dans d'autres cas, c'est à une basedowienne méconnue jusqu'ici qu'on a affaire : elle vient consulter pour des palpitations survenues récemment ; l'examen montre que, si l'arythmie est probablement toute récente, l'état d'hyperthyroïdie est ancien, car la malade reconnaît que son goitre et son exophtalmie durent depuis des années.

Cette arythmie complète est généralement bien tolérée, tout au moins quant à l'état fonctionnel du cœur. Les phénomènes subjectifs qui l'accompagnent sont variables selon l'état neurotonique du patient ; peut-être sont-ils souvent un peu plus marqués que dans l'arythmie complète solitaire ou dans celle de certains mitraux. Mais, d'une manière générale, elle ne s'accompagne pas de dyspnée ni de signes appréciables de défaillance cardiaque. La tachycardie est remplacée par l'arythmie, et, pour le reste, le malade est un basedowien.

Ce n'est qu'assez tardivement, et après plusieurs années d'arythmie complète, qu'apparaissent les signes d'insuffisance cardiaque : à ce moment, les malades se présentent comme des dyspnéiques un peu angoissés, un peu cyanosés, mais sans œdèmes, sans congestion du foie : ils peuvent rester assez longtemps dans cet état, améliorés par l'iode et la digitale alternées, mais sans verser dans l'asystolie véritable. Toutefois, cette dernière représente, il ne faut pas l'oublier, la terminaison habituelle de l'arythmie complète des basedowiens, et parfois même elle est relativement précoce dans son apparition. Si la thyroïdectomie est pratiquée avant l'asystolie, l'arythmie complète guérit dans un grand nombre de cas et le malade échappera à l'asystolie.

Dans le goitre toxique, l'évolution est différente : ici, l'hyperthyroïdie, qui a longtemps fait défaut chez un goitreux, une fois apparue, brûle les étapes, et l'arythmie complète apparaît rapidement ; quand elle est installée, elle ne tarde pas à se compliquer d'une insuffisance cardiaque sévère, résistant aux médications toni-cardiaques, mais cédant à la thyroïdectomie.

A l'auscultation du cœur, ce qui domine, c'est toujours l'arythmie complète avec ses caractères classiques ; elle serait, d'après Bickel et Frommel, particulièrement rapide, les contractions ventriculaires restant entre 130 et 150 ; cependant il nous est arrivé plusieurs fois de voir, chez des basedowiens non traités, une arythmie complète lente, au-dessous de 70.

Dans la plupart des cas il n'y a aucun souffle ; quelquefois il existe un souffle anorganique sus-apexien ou méso-cardiaque ; le souffle systolique apexien de dilatation ne se voit qu'à une période assez avancée de l'évolution et en pleine asystolie ; quant à la coexistence d'un souffle organique, nous en parlerons plus loin : en pareil cas, il est probable, mais non évident, que, dans l'étiologie de l'arythmie complète, la lésion cardiaque prime l'hyperthyroïdisme.

La tension artérielle est normale ou généralement élevée, tout au moins quant à la tension systolique.

L'*examen radiologique* montre fréquemment une augmentation du volume du cœur, tant droit que gauche, augmentation de volume qui est réversible soit par l'association de l'iode avec la digitale, soit par la radiothérapie, mais surtout par la thyroïdectomie.

L'*électrocardiographie* montre qu'il s'agit presque toujours de fibrillation pure : cette fibrillation serait, pour Benjamin, de rapidité relativement faible. En réalité, le plus souvent, aucun signe ne distingue cette fibrillation des fibrillations non basedowiennes. Le fibrillo-flutter est très rare ; le flutter pur, plus rare encore.

Il est intéressant de rechercher par quels traitements l'arythmie complète basedowienne est surtout influencée : la médication digitalique, suivie ou non de quinidine, l'améliore incontestablement, mais il nous a semblé que son action était ici moins nette que sur les autres formes d'arythmie complète. Par contre, il est frappant de constater que parfois la

thérapeutique iodée par le lugol ou par la di-iodo-tyrosine semble plus active que la digitale ; nous devons reconnaître que, dans la plupart des cas, nous avons associé les deux thérapeutiques, en les alternant ; toutefois, dans quelques cas, l'une ou l'autre thérapeutique ayant été employée seule pendant assez longtemps, nous avons eu l'impression de la supériorité de la thérapeutique iodée sur la cure digitalique.

Il reste à envisager le point essentiel : l'influence de la thyroïdectomie sur l'arythmie complète basedowienne. Depuis une quinzaine d'années, l'attention a été attirée sur la disparition — qui se produit parfois en quelques jours — de l'arythmie complète après thyroïdectomie, et ce fait contrôlé par les tracés électriques est un de ceux qui ont le plus frappé les cardiologues, peu habitués à voir céder si rapidement la fibrillation en dehors de toute médication digitalique ou quinidique. Nous en avons, comme tous nos collègues, observé de nombreux cas, tant dans le goitre toxique que dans le goitre exophtalmique type. Les statistiques américaines montrent que, chez un tiers des opérés, l'arythmie disparaît dans les dix jours qui suivent la thyroïdectomie, et que, chez les autres, une cure de quinidine donnée après le dixième jour supprime la fibrillation dans 60 p. 100 des cas.

Cette intervention est généralement la thyroïdectomie subtotale précédée quelquefois de ligature des artères thyroïdiennes ; mais, dans quelques cas (Lemaire et Patel), l'arythmie persistant après cette intervention, une thyroïdectomie *totale* a été secondairement pratiquée, qui a fait disparaître en quelques jours la fibrillation.

L'existence de l'arythmie complète, loin d'être une contre-indication à l'intervention, est donc une raison de plus d'opérer : il faut reconnaître toutefois que sa présence accroît, dans certaines proportions, la mortalité opératoire, qui serait, d'après Ernstène, de 9,2 p. 100 dans les goitres avec fibrillation contre 1,4 p. 100 dans les goitres avec rythme régulier.

La guérison si fréquente de l'arythmie complète par la thyroïdectomie n'est pas en contradiction avec le fait que nous signalions plus haut d'une apparition possible de fibrillation après thyroïdectomie. Cette arythmie post-opératoire, presque toujours passagère, est un phénomène d'hyperthyroïdie post-opératoire dû au passage brutal de la sécrétion thyroïdienne dans les vaisseaux lors de l'intervention.

Nous considérons, en effet, l'arythmie complète comme un phénomène d'hyperthyroïdie au même titre que la tachycardie nomotope : toute son étude clinique le prouve et particulièrement le fait qu'elle n'est pas, chez les basedowiens, une conséquence de l'insuffisance cardiaque, mais bien un phénomène lié à l'hyperthyroïdie : sa guérison par la thyroïdectomie en est une preuve éclatante. On sait du reste que des expériences de Donzelot, de Bickel et Frommel ont reproduit l'arythmie complète chez des animaux ayant reçu de fortes doses d'extrait thyroïdien.

Que conclure de ces faits au point de vue du pronostic ?

Que, d'une manière générale, l'arythmie complète représente une très importante complication de la maladie de Basedow, complication qui doit être considérée comme devant, un jour ou l'autre, amener le malade à l'insuffisance cardiaque.

Certes, il est des cas d'arythmie complète qui ne sont que des crises passagères : mais, tôt ou tard, ces crises sont destinées à s'allonger puis à se souder : le pronostic éloigné est donc le même.

La présence de cette complication entraîne donc, en principe, l'indication d'opérer.

S'il s'agit d'un malade opéré, ayant présenté antérieurement de l'arythmie complète, et ayant actuellement une tachycardie sinusale modérée et un métabolisme presque normal, il est permis, si l'intervention date de deux ou trois ans, de considérer le sujet comme un petit basedowien, et de se comporter en conséquence.

De toute façon, lorsque l'arythmie complète existe, même si elle ne s'accompagne depuis longtemps d'aucun signe d'insuffisance cardiaque, il importe de la considérer comme une véritable complication organique de l'état basedowien, presque au même titre qu'une lésion orificielle surajoutée ; en effet, en dehors de la menace d'asystolie future, il ne faut pas oublier que ce trouble du rythme peut parfois se compliquer d'embolies ou causer la mort subite.

***

On a, dans quelques cas exceptionnels, rencontré des *bradycardies* : la plupart sont sinusales et liées à une période passagère d'hypervagotonie ; d'autres sont liées à l'existence d'un bloc auriculo-ventriculaire, parfois à pouls lent, parfois à ventricule normal, comme dans le cas de Bocaloglu, où le ventricule battait à 84, tandis que l'oreillette battait à 168. Les dissociations complètes, extrêmement rares, doivent être considérées comme dues à de simples coïncidences.

De légers troubles de la conductibilité (allongement de l'espace PR) ont été signalés par quelques auteurs, mais sont considérés comme exceptionnels, sauf par Goodall et Rogers, qui les auraient constatés dans près d'un tiers des cas.

De même, le bloc des branches et des arborisations a été signalé par quelques auteurs. Cette constatation électrique, dont on connaît la gravité, s'observe en général à la période terminale de l'asystolie basedowienne. Cependant, dans un cas, Vela (1936) a vu, après radiothérapie thyroïdienne, disparaître le bloc des branches et l'arythmie complète, chez un malade présentant l'association de ces deux troubles.

***

Tous les troubles du rythme que nous venons de passer en revue sont indépendants de toute lésion organique du cœur et liés à l'état d'hyperthyroïdie lui-même, comme l'ont montré d'assez nombreux travaux expérimentaux, comme le montrent tous les jours les résultats de la thyroïdectomie.

Mais, de plus, il faut compter avec l'éventualité de l'association d'une lésion organique du cœur avec une maladie de Basedow. Cette association, étudiée il y a plus de trente ans par Froment, se rencontre dans 15 p. 100 environ des cas de maladie de Basedow (Dameshek, Froyez, Ernstène).

La plus fréquente est l'insuffisance mitrale, soit pure, soit associée à un rétrécissement, et dont l'étiologie est surtout rhumatismale, la maladie de Bouillaud frappant à la fois l'endocarde et le corps thyroïde, selon la conception de H. Vincent,

Les signes physiques de cette insuffisance mitrale n'ont rien de particulier, mais, étant donnée la fréquence des souffles anorganiques dans la maladie de Basedow, il est indispensable de s'entourer de tous les renseignements radiologiques habituels avant d'affirmer la lésion valvulaire.

Les signes fonctionnels de ces cardiopathies parabasedowiennes sont tout d'abord l'importance de la tachycardie accompagnée d'une élévation du métabolisme basal, qu'on ne trouve guère, d'après Stévenin, chez les cardiaques bien compensés ; mais c'est surtout l'importance de l'arythmie complète qui doit être signalée : déjà fréquente dans l'hyperthyroïdie pure, elle devient ici plus fréquente encore et entraîne un pronostic assez réservé.

Enfin et surtout, c'est la fréquence de l'asystolie qui doit être mise au tout premier plan. Nous savons que l'hyperthyroïdie peut mener à elle seule à l'insuffisance cardiaque ; il va de soi que son association avec une affection valvulaire et peut-être avec des lésions myocardiques d'origine rhumatismale augmente considérablement les risques d'asystolie chez les malades qui en sont porteurs. Cela est si vrai que, lors des premiers travaux sur l'asystolie basedowienne, travaux faits avant qu'on eût mis en évidence l'importance des troubles du rythme chez ces malades, différents auteurs estimaient que la tachycardie basedowienne à elle seule ne pouvait mener à l'asystolie, et que les lésions cardiaques associées étaient surtout responsables de cette complication. Mouriquand et Bouchut faisaient remarquer que l'asystolie était rare chez les basedowiens, puisque, sur 260 observations, ils ne trouvaient que 30 cas d'asystolie mortelle, parmi lesquels 20 cas concernaient des lésions valvulaires associées, les autres des lésions diverses et particulièrement la myocardite rhumatismale.

Il résulte de tous ces faits que le pronostic des lésions valvulaires associées avec la maladie de Basedow doit être considéré comme nettement assombri (42 cas d'insuffisance cardiaque sur 174), de sorte que l'on se trouve souvent amené, en pareil cas, à conseiller la thyroïdectomie, doublement indiquée chez ces malades.

***

L'insuffisance cardiaque est, chez les basedowiens, l'aboutissant normal des divers troubles que nous avons décrits.

Aboutissant normal ne veut pas dire aboutissant inéluctable : de fait, c'est parfois après une fort longue période d'assez bonne tolérance que survient l'asystolie ; et il ne faut pas oublier que les divers traitements actuels, médicaux et surtout chirurgicaux, peuvent faire disparaître ces troubles du rythme, ainsi que tout l'ensemble symptomatique hyperthyroïdien, et par conséquent supprimer le danger d'insuffisance cardiaque.

Les causes déterminantes les plus fréquentes de cette insuffisance cardiaque des basedowiens sont :

1° Le basedowisme particulièrement toxique, à évolution subaiguë, avec grands symptômes d'hyperthyroïdisme (goitre toxique).

2° La présence d'une lésion valvulaire associée.

3° L'arythmie complète indépendante de toute lésion valvulaire et d'origine proprement thyroïdienne. Bien que sa constatation ne doive pas faire craindre nécessairement l'apparition de l'asystolie, puisque, dans nombre de cas, elle reste un symptôme isolé, et un symptôme qui peut disparaître après thyroïdectomie, il n'en est pas moins vrai que l'asystolie survient surtout chez les basedowiens qui présentent de la fibrillation : aussi le trouble du rythme présente-t-il, après la coexistence d'une lésion organique, une importance prépondérante dans la production de l'insuffisance cardiaque des basedowiens.

4° La tachycardie paroxystique type Bouveret : cause beaucoup plus rare, car il faut, pour aboutir à l'insuffisance cardiaque, une crise particulièrement longue et un cœur déjà antérieurement dilaté.

5° Enfin, la tachycardie basedowienne ellemême, fait encore plus rare d'après nos observations, car la tachycardie hyperthyroïdienne classique, sinusale, n'aboutit qu'exceptionnellement, par sa continuité, à l'insuffisance cardiaque, en dehors de certains cas de goitre toxique. De fait, dans tous les cas que nous avons observés, le trouble du rythme préexistant n'était pas la tachycardie sinusale, mais l'arythmie complète par fibrillation.

***

L'*asystolie basedowienne*, avec arythmie complète, œdèmes, oligurie, hépatomégalie, stase pulmonaire, ressemble en somme à l'asystolie d'une mitrale, mais, dans sa forme pure, il n'y a aucun souffle à la pointe ; la dyspnée, l'anxiété, l'angoisse, rendue plus frappante encore par l'exophtalmie, dominent la scène ; il s'y joint du tremblement, de l'insomnie, un facies vultueux ; le goitre, parfois discret, les battements tumultueux des vaisseaux du cou donnent à l'asystolie basedowienne un aspect tout à fait spécial et particulièrement pénible pour l'entourage du malade. L'arythmie complète est toujours d'un rythme rapide, il n'y a pas de souffles et la radiologie montre une dilatation globale du cœur portant sur les cavités droites et gauches ; lorsque la dilatation n'est pas trop prononcée, on peut, par l'analyse volumétrique des quatre cavités, constater que les particularités caractéristiques du « profil mitral » n'existent pas. Le métabolisme basal est toujours très augmenté (30 à 50 p. 100), alors que, dans l'asystolie d'une mitrale, il n'est que modérément augmenté et seulement quand il y a très forte dyspnée.

Cette asystolie n'est qu'imparfaitement réductible par la digitaline : cette dernière transforme plus ou moins la tachyarythmie en bradyarythmie, améliore un peu la dyspnée et produit un certain degré de diurèse ; mais rapidement l'insuffisance cardiaque reparaît. L'ouabaïne n'agit pas beaucoup mieux.

Si l'on associe l'iode (ou la di-iodo-tyrosine) à la digitale en alternant par exemple deux semaines de médication iodée et une semaine de digitale, on obtient des résultats plus nets et plus durables ; nous n'oserions dire cependant que le traitement iodé, à lui seul, améliorerait l'asystolie.

Mais le fait essentiel, capital à retenir, c'est l'amélioration indiscutable et souvent la guérison complète de cette asystolie par la thyroïdectomie.

Après préparation par un traitement iodé et par un traitement toni-cardiaque, la thyroïdectomie subtotale est pratiquée, sous

anesthésie locale, chez un malade dyspnéique œdématié, en état de tachyarythmie par fibrillation et avec un métabolisme basal de + 30 à + 40 p. 100. Après l'intervention, on peut constater souvent une poussée aiguë d'hyperthyroïdie avec fièvre élevée à 39° ou 40°, tachycardie considérable dépassant 150, tremblement marqué ; généralement tout rentre dans l'ordre en deux ou trois jours : c'est ensuite qu'on constate l'amélioration considérable de l'état cardiaque et de l'état basedowien : la dyspnée s'amende, la diurèse s'établit, la tachyarythmie est, dans les cas les moins favorables, transformée en bradyarythmie, et, dans les cas favorables, elle est guérie avec disparition de la fibrillation et retour au rythme sinusal ; enfin, le métabolisme basal revient, beaucoup plus lentement, il est vrai, aux environs de la normale ou même légèrement au-dessous de la normale ; ultérieurement, le poids augmente et l'état général s'améliore.

Dans quelques cas, la thyroïdectomie subtotale n'amène que des résultats incomplets et parfois certains auteurs ont été amenés à pratiquer dans une deuxième opération une thyroïdectomie totale avec des résultats cette fois excellents : cette intervention peut cependant être suivie de myxœdème net ou d'insuffisance thyroïdienne nécessitant un traitement thyroïdien.

Enfin, ces résultats peuvent même être obtenus dans des cas de grande asystolie avec association de lésion mitrale (Stèvenin et Fatou).

On peut donc dire que la thyroïdectomie est non seulement le traitement préventif par excellence de l'asystolie basedowienne, mais le traitement de choix de l'asystolie déclarée même dans ses formes graves. Chez beaucoup de malades opérés l'asystolie peut reparaître ultérieurement, mais, alors, l'état d'hyperthyroïdie étant quasi supprimé, le malade bénéficiera beaucoup plus complètement de la cure toni-cardiaque commune, digitalique ou strophantique.

A côté de cette forme classique de l'asystolie basedowienne, il existe une forme d'*insuffisance ventriculaire gauche*, avec pouls régulier, revêtant parfois, comme nous l'avons vu une fois, l'allure d'une crise d'œdème aigu du poumon, ou l'allure d'une crise angineuse (angor basedowien). La thérapeutique de telles formes est évidemment l'ouabaïne : mais de tels cas sont trop rares pour qu'on en possède des observations où la thyroïdectomie ait été pratiquée.

* * *

En résumé, nous voyons que l'importance des troubles du rythme surajoutés à la tachycardie basedowienne proprement dite est considérable. Ce sont surtout ces troubles du rythme, et particulièrement l'arythmie complète par fibrillation, qui d'ordinaire mènent le malade à l'asystolie.

Mais le fait intéressant est que cette arythmie complète elle-même est un symptôme d'hyperthyroïdisme et qu'elle peut guérir après thyroïdectomie avant et même après que l'insuffisance cardiaque s'est déclarée.

LE ROULEMENT DIASTOLIQUE DU RÉTRÉCISSEMENT MITRAL AVEC FOYER MAXIMUM OU EXCLUSIF EN DEHORS DE LA POINTE, DANS L'AISSELLE

PAR

C. LIAN et CALLEROT

Il est classique de décrire au roulement diastolique du rétrécissement mitral un siège maximum, soit sus-apexien (Potain) (1), soit au-dessus et en dedans de la pointe (Barié) (2), à l'union du tiers moyen et du tiers inférieur du ventricule gauche (Vaquez) (3).

L'un de nous (4) a insisté sur le fait que le roulement diastolique a souvent son foyer maximum exactement à la pointe. Cela est très net en particulier lorsqu'on recourt à l'auscultation dans le décubitus latéral gauche bien franc, attitude préconisée par l'un de nous (5), car elle accentue beaucoup l'intensité des signes stéthacoustiques mitraux et rend souvent facile le diagnostic de rétrécissement

mitral dans des cas où l'auscultation dans le décubitus dorsal laissait le clinicien hésitant, ou même ne faisait nullement penser à l'existence d'une lésion mitrale.

Ultérieurement, le maximum apexien a été admis par d'autres auteurs : Laubry et Routier (6), Mouquin et Delon (7).

Pour l'ensemble des auteurs, la propagation des signes stéthacoustiques du rétrécissement mitral est peu importante et se fait, suivant les cas, soit vers la région mésocardiaque, soit vers le creux épigastrique, ou même vers la région axillaire.

Nous nous proposons d'attirer l'attention des cliniciens sur la nécessité de poursuivre la recherche des signes stéthacoustiques du rétrécissement mitral jusque dans la région axillaire. Notre expérience clinique nous permet de dire, en effet, que les cas ne sont pas exceptionnels où l'auscultation ne révèle aucun signe de sténose mitrale dans la région mésocardiaque et sur la ligne mamelonnaire, et où, pratiquée ensuite dans la région axillaire, elle fait découvrir un roulement diastolique révélateur.

Bien entendu, cette remarque s'applique aux cas où la pointe du cœur, déviée en dehors, est située à gauche de la ligne mamelonnaire. Mais elle est également valable pour d'autres où l'examen clinique ne fait entendre aucun signe net de sténose mitrale à la pointe, et où c'est immédiatement en dehors de celle-ci seulement qu'on découvre un roulement diastolique net.

A titre d'exemple, nous rapporterons brièvement quelques observations de cette dernière éventualité.

OBSERVATION I. — D... Marcelle, manutentionnaire, quarante-deux ans (MM 729), se présente à la consultation spéciale du service, le 21 février 1941.

Dyspnée d'effort ayant beaucoup augmenté depuis trois mois, malgré plusieurs cures digitaliques.

R. A. A. il y a sept ans.

Au cours d'un premier examen :

Souffle systolique apexien à propagation parasternale gauche.

Éclat du deuxième bruit.

Tachyarythmie complète.

T. A. maxima : 11 ; minima : 6.

Gros foie douloureux. Pas de râles sous-crépitants aux bases pulmonaires. Pas d'œdème. Cyanose assez accentuée.

Urée sanguine : 0gr,25.

Téléradiographie : augmentation de volume globale du cœur avec saillie de l'arc moyen.

Électrocardiogramme : prépondérance ventriculaire droite, fibrillation auriculaire.

Au cours d'un second examen, le 1er mars 1941 : L'attention étant attirée par la saillie de l'arc moyen, on recherche avec grand soin des signes de sténose mitrale.

C'est en dehors de la pointe qu'on perçoit un roulement très net entendu dans toute l'aisselle.

OBS. II. — G... Marcel trente-six ans, (MM 718).

Entre à l'hôpital Tenon, le 8 décembre 1940.

Légère dyspnée d'effort et douleurs précordiales.

Antécédents. — 1914 : crise poly-articulaire intense, fébrile, obligeant le malade à garder le lit pendant cinq mois.

De 1914 à 1922 : une crise chaque année, mais moins intense.

Novembre 1940 : nouvelle crise rhumatismale.

Examen. — Pointe du cœur : souffle systolique semblant remplir toute la systole ;

Ébauche de rythme de rappel ;

Pas de roulement diastolique.

Deux travers de doigt en dehors de la pointe :

Roulement diastolique très intense ;

Rythme de rappel bien net.

T. A.: Mx. : 12; Mn. : 7. — Indice oscillométrique : 7.

Téléradiographie : scoliose rendant difficile l'interprétation de l'ombre cardiaque, qui ne paraît pas franchement pathologique.

Pas de saillie de l'arc moyen. Ventricule gauche légèrement augmenté de volume.

Électrocardiogramme : onde P bifide en D_1. Pas de prépondérance ventriculaire droite ou gauche.

Phonocardiographie : claquement d'ouverture de la mitrale (début : 9/100 de seconde après le début du second bruit).

Souffle systolique occupant les deux premiers tiers du petit silence.

Roulement diastolique non inscrit à la pointe, mais, en dehors de la pointe, il est inscrit sous l'aspect de fines ondulations.

Urée sanguine : 0gr,30. Fibrine : 11gr,15 (température 38°). Bordet-Wassermann sanguin négatif.

Vitesse circulatoire au saccharinate de soude : dix-huit secondes.

Pas de signes d'hyposystolie hépatique ou pulmonaire.

Diagnostic. — Maladie mitrale. Poussée rhumatisme articulaire aigu. Insuffisance cardiaque latente.

OBS. III. — Mme La... Rose, vingt-neuf ans (MM 726).

Séjour à l'hôpital Tenon, salle Axenfeld, du 7 février au 26 mars 1941. Se plaint de dyspnée d'effort s'accentuant nettement depuis deux mois, ainsi que de crises de palpitations à début brusque et à fin progressive (crises de tachycardie paroxystique).

Antécédents. — Scarlatine dans l'enfance.

R. A. A. : première crise à sept ans. Depuis, la

malade ressent fréquemment des douleurs articulaires.

Chorée à onze ans.

Lésions cardiaques diagnostiquées à sept ans.

En 1931, on aurait découvert de petites lésions pulmonaires dont on aurait discuté la nature tuberculeuse.

En 1940 : petites hémoptysies.

Examen. — Pointe située à un bon travers de doigt en dehors de la ligne mamelonnaire.

Auscultation en décubitus latéral gauche.

Souffle holosystolique léger, mais net, maximum à quatre travers de doigts en dedans de la pointe.

Claquement d'ouverture de la mitrale traduit par un rythme de rappel maximum à la pointe et dû à un bruit surajouté postérieur au deuxième bruit.

Roulement diastolique très intense, entendu seulement en dehors de la pointe, à foyer maximum à deux travers de doigt en dehors de celle-ci.

Bradycardie : pouls à 48.

T. A. : Mx. : 10 ; Mn. : 5.

Vitesse circulatoire au dycholium : vingt secondes.

Pas d'œdème des membres inférieurs.

Pas de signes d'hyposystolie hépatique ou pulmonaire.

Téléradiographie : saillie de l'arc moyen. Arc inférieur droit légèrement saillant. Ventricule gauche légèrement augmenté de volume.

Après ingestion de baryte, l'œsophage décrit en frontale une courbe à convexité droite marquée et est légèrement refoulé en arrière sur le cliché en transverse gauche.

Urée sanguine : $0^{gr},25$.

Électrocardiogramme : P bifide en dérivation I ; prépondérance ventriculaire droite.

Obs. IV. — Mme Ca... Anna, quarante-six ans (RM 304), vient à la consultation du service, à l'hôpital Tenon, le 18 février 1931, pour dyspnée d'effort.

Auscultation en décubitus dorsal.

A la pointe : souffle holosystolique en jet de vapeur auquel, dans sa partie tout initiale, se superpose un piaulement léger et court ; on devine un bruit de rappel.

En décubitus latéral gauche, celui-ci est très bien entendu, à la partie moyenne de l'aisselle.

On ne signale pas de roulement.

Petit souffle diastolique dans les deuxième et troisième espaces gauche.

T. A. : Mx. : 17 ; Mn. : 9 1/2.

Foie augmenté de volume et sensible à la palpation.

Téléradiographie : cœur augmenté de volume. Saillie de l'arc moyen, principalement dans sa partie supérieure.

Électrocardiogramme : P bifide. Prépondérance ventriculaire droite.

En janvier 1933, la malade est hospitalisée dans le service.

Outre les signes d'auscultation déjà mentionnés de l'examen de février 1931, on devine, dans toute la région axillaire où s'entend le rythme de rappel, un léger roulement. Quelques sous-crépitants à la base gauche. Foie un peu gros et douloureux.

Électro : fibrillation auriculaire. Pas de prépondérance ventriculaire droite ou gauche.

Obs. V. — Mme Be... Marguerite, quarante-deux ans (RM 435), vient consulter à l'hôpital Tenon, en octobre 1931, pour dyspnée d'effort et douleur thoracique postérieure gauche.

Examen. — Bruits râpeux à l'inspiration pendant la systole : pleurite probable.

Éclat du premier bruit. Roulement diastolique et souffle présystolique entendus au maximum au bord antérieur de l'aisselle, en dehors de la pointe.

Ils sont bien moins intenses sur la ligne mamelonnaire.

Pouls : 80. T. A. : Mx. : 13 1/2 ; Mn. : 7 1/2.

Pas de signes d'hyposystolie.

Téléradiographie : saillie nette de la partie basse de l'arc moyen, point *G* abaissé, mais ventricule gauche un peu saillant.

Électrocardiogramme : prépondérance ventriculaire droite. Onde P volumineuse, en D_1 surtout.

Obs. VI. — M. Me... Auguste, trente ans, teinturier (AC 354), vient à la consultation du service, en janvier 1932, pour dyspnée d'effort et palpitations.

Antécédents. — Chorée en 1912.

R. A. A. : première crise en 1914, deuxième crise en 1919.

Examen. — Pointe : souffle systolique mitral d'intensité moyenne.

On devine à peine une ébauche de roulement diastolique.

En dehors de la pointe : souffle systolique léger.

Roulement diastolique si intense que c'est sur lui que se concentre l'attention et que, pour un peu, on ne remarquerait pas le léger souffle systolique.

Orthodiagramme : en frontale, saillie de l'arc moyen. Point *G* abaissé.

En transverse, l'oreillette gauche est saillante.

Électrocardiogramme : fibrillation auriculaire. Prépondérance ventriculaire droite.

Le malade, qui, lors de cet examen, ne présente pas de signes nets d'insuffisance cardiaque, vient à nouveau consulter au cours des années suivantes pour des troubles dus à une hyposystolie à prédominance hépatique.

Dans les observations que nous venons de mentionner, il s'agissait donc d'une maladie mitrale présentant les particularités stéthacoustiques suivantes : à la pointe du cœur, un souffle systolique mitral avec légère propagation axillaire, pas de roulement diastolique ; dans un cas, ébauche de rythme de rappel apexien. Mais immédiatement en dehors, ou deux travers de doigt en dehors de la pointe, roulement diastolique assez intense imposant le diagnostic de rétrécissement mitral associé à l'insuffisance.

Ce sont là des faits qui vont à l'encontre des schémas classiques d'après lesquels le souffle systolique mitral est un signe apexien à propagation axillaire importante, tandis que

le roulement diastolique mitral est un signe endo-sus-apexien à propagation faible et surtout mésocardiaque. Ainsi classiquement, dans une maladie mitrale, par rapport à la pointe, la zone de perception est principalement externe pour le souffle systolique, interne pour le roulement diastolique.

Au contraire, dans les faits de maladie mitrale sur lesquels nous attirons l'attention, la zone de perception est principalement interne pour le souffle systolique mitral, et externe pour le roulement diastolique.

Laissant momentanément de côté ces faits rares d'inversion respective du souffle systolique et du roulement diastolique, nous tenons à faire remarquer que l'opinion traditionnelle sous-estime la fréquence et l'importance de la propagation précordiale du souffle systolique mitral et de la propagation axillaire du roulement diastolique.

Déjà, dans sa thèse, l'un de nous (8) établissait, par ses observations personnelles, que le souffle systolique mitral se propage, dans la moitié des cas, à la région précordiale. Sans avoir poursuivi cette statistique, nous avons l'impression que, si la propagation axillaire existe dans 80 à 90 p. 100 des cas d'insuffisance mitrale, la propagation précordiale se rencontre au moins dans les deux tiers des cas.

D'autre part, dans le rétrécissement mitral, si la propagation du roulement est minime, c'est parce qu'assez souvent il est discret. Mais, dans les cas où il est intense, il est fréquent qu'il se propage dans l'aisselle.

Ces données d'observation courante constituent le chaînon intermédiaire entre le schéma traditionnel et les faits rares où nous avons noté une véritable inversion de la zone respective du souffle systolique et du roulement diastolique dans la maladie mitrale. Nos remarques concernant la sémiologie commune de la maladie mitrale rendent moins surprenante l'inversion stéthacoustique exceptionnelle que nous signalons.

Il n'y a pas lieu d'être surpris que l'interprétation pathogénique de ces faits rares reste hypothétique, puisqu'elle l'est déjà pour les données communes.

Pour le souffle systolique mitral, le foyer maximum apexien s'expliquerait par les raisons suivantes :

a. Les vibrations liquidiennes sont propagées par les tourbillons qui se font entre les valves mitrales et la paroi ventriculaire au voisinage de l'insertion valvulaire, et qui aboutissent à la pointe (Bergeon) ; *b*. les piliers transmettent leurs vibrations jusqu'au voisinage de la pointe ; *c*. le ventricule gauche est le siège de vibrations qui sont perçues au maximum à la pointe, parce que celle-ci est la région ventriculaire dont le contact est le plus intime avec la paroi thoracique.

Pour le roulement diastolique, il est classique d'admettre qu'en raison de l'orientation de l'orifice valvulaire l'ondée sanguine va frapper la paroi ventriculaire à la jonction du tiers moyen et du tiers inférieur du ventricule gauche, ce qui expliquerait le siège maximum endo-sus-apexien du roulement.

Quant à la propagation axillaire de l'insuffisance mitrale, elle est due aux rapports intimes du ventricule et du poumon gauches, le ventricule étant logé dans une sorte de loge intrapulmonaire.

Dès lors, sans pouvoir envisager avec précision le mécanisme des données sémiologiques, les unes communes, les autres exceptionnelles, que nous mettons en relief, on peut tout au moins l'entrevoir.

Ainsi on peut concevoir que, dans certains rétrécissements mitraux, l'orifice sténosé ait son axe dirigé vers la paroi latérale du ventricule gauche, et que, de ce fait, le foyer maximum ou la propagation puissent être spécialement axillaires.

D'autre part, la propagation exclusivement précordiale d'un souffle systolique mitral tient peut-être à des rapports particulièrement étroits entre le cœur et la région précordiale. En tout cas, la propagation précordiale est si fréquente dans l'insuffisance mitrale qu'il n'y a pas lieu d'être trop surpris qu'elle puisse être à peu près exclusive. D'ailleurs, nous avons l'impression clinique que les cas ne sont pas rares où, dans une insuffisance mitrale pure, la propagation précordiale du souffle systolique est très étendue, alors que la propagation axillaire est restreinte ou même nulle.

Conclusion. — Les conclusions pratiques qui se dégagent des remarques précitées sont les suivantes :

1° Afin d'être dans les meilleures conditions

pour le diagnostic du rétrécissement mitral, il faut pratiquer l'auscultation avec un stéthoscope bi-auriculaire, le malade étant dans le décubitus latéral gauche bien franc ;

2° C'est exactement à l'emplacement du choc apexien que l'on a le plus de chance d'entendre le roulement diastolique mitral ;

3° Dans certains cas, le roulement diastolique sera surtout perçu au voisinage de la pointe. Mais ce n'est pas seulement en dedans de la pointe qu'il pourra être trouvé, puisqu'il y a des cas où nous n'avons entendu un roulement diastolique mitral qu'en dehors du siège du choc apexien ;

4° On assiste parfois à ce paradoxe sémiologique : un souffle systolique mitral perçu seulement à la pointe et en dedans d'elle, coexistant avec un roulement diastolique mitral entendu exclusivement en dehors de la pointe ;

5° Ces remarques ont un intérêt pratique. Il est loin d'être indifférent de méconnaître un rétrécissement mitral, même si l'on sait déjà le sujet porteur d'une insuffisance mitrale. D'autre part, dans quelques cas où les caractères non schématiques du souffle systolique auraient pu faire hésiter sur l'existence d'une lésion valvulaire, la constatation d'un roulement diastolique impose le diagnostic de cardiopathie mitrale.

Bibliographie.

(1) POTAIN, *Clinique médicale de la Charité* (édit. Masson, 1894).

(2) E. BARIÉ, *Traité pratique des maladies du cœur et de l'aorte* (édit. Vigot, 3e édit., 1912).

(3) H. VAQUEZ, Maladies du cœur, in *Traité de médecine*, Gilbert et Carnot (édit. Baillière, 1921).

(4) C. LIAN, Maladies du cœur, in *Traité de pathologie médicale*, Sergent (édit. Maloine, 1re édit., 1921).

(5) C. LIAN, L'exploration clinique de la pointe du cœur dans le décubitus latéral gauche (*La Presse méd.*, n° 40, 18 mai 1921, p. 395). — L'importance clinique de l'auscultation dans le primo-décubitus [*Pratique méd. franç.*, 1929, janv. (A)].

(6) CH. LAUBRY, Maladies du cœur, in *Traité de pathologie interne* (édit. Doin, 1930).

(7) MOUQUIN et DELON, Cardiopathies valvulaires, *in* tome des *maladies du cœur* de l'*Encyclopédie médico-chirurgicale*.

(8) C. LIAN, Diagnostic des souffles systoliques apexiens et insuffisance mitrale fonctionnelle (*Thèse de Paris*, 1909).

L'INTOXICATION CHRONIQUE PAR LE BENZOL
HÉMOPATHIE COMMUNE

PAR MM.

Maurice PERRIN, Pierre KISSEL, Louis PIERQUIN
(Nancy).

L'utilisation du caoutchouc dans l'industrie a pris, depuis quelques années, une importance considérable, en particulier dans la fabrication des pneus et des chambres à air, des vêtements imperméables et des chaussures. L'emploi du benzol s'est généralisé dans les ateliers : c'est en effet le meilleur et le moins cher des solvants du caoutchouc.

La main-d'œuvre féminine a envahi ces ateliers, où son prix moins élevé la fait rechercher, et où le travail est peu fatigant, quoique ordinairement minutieux. Or la femme est d'une sensibilité particulière aux vapeurs benzoliques.

Ainsi, la multiplication des hémopathies provoquées par ces vapeurs relève essentiellement de facteurs économiques et sociaux : l'utilisation accrue du caoutchouc, l'emploi du benzol comme solvant, la prédominance de la main-d'œuvre féminine dans les ateliers dangereux.

Répondant aux cris d'alarme répétés du corps médical, le décret présidentiel du 21 octobre 1939 a établi une nouvelle législation de l'intoxication benzolique professionnelle, en instituant la visite médicale périodique obligatoire dans les établissements dont le personnel est exposé à l'inhalation des vapeurs nocives.

Cette mesure marque une étape décisive dans la prophylaxie des maladies professionnelles et constitue un grand progrès sur la législation antérieure. De très nombreux praticiens sont médecins d'usines, susceptibles d'avoir à dépister les premiers signes de l'hémopathie ; chacun de nous, en clientèle ou à l'hôpital, peut être amené à diagnostiquer et à traiter une « anémie benzolique ». Tous, pour bien agir et pour bien préjuger de l'avenir de tels malades, nous devons connaître l'histoire clinique et hématologique de cette hémopathie si commune, où les difficultés nous guettent à chaque instant. C'est pourquoi, laissant de côté toutes considérations théo-

riques, nous exposerons simplement le résultat de nos observations « à l'usine » et « à l'hôpital » (1).

***

Le médecin, placé en milieu *épidémique* (ces circonstances malheureuses méritent ce nom), est frappé par un fait qui domine l'histoire de la « maladie du benzol ». C'est la rareté de l'intoxication manifeste. Ainsi, dans une usine occupant plus de 2 000 ouvrières, dont plusieurs centaines dans des salles où l'odeur caractéristique était très forte, nous n'avons relevé qu'une vingtaine d'« anémies hémorragiques fébriles ». Ce fait, signalé par beaucoup d'enquêteurs, a été invoqué par certains employeurs comme justification de leurs pratiques et comme argument en faveur de l'innocuité de leurs produits ; il explique le retard apporté à la prise de mesures prophylactiques efficaces.

Un examen plus attentif fait découvrir la vérité. De nombreuses enquêtes systématiques ont permis de déceler, chez les ouvrières d'usines, une proportion considérable d'atteintes légères, atténuées ou latentes, qui échappaient à l'observation des praticiens. L'intoxication est donc d'une fréquence extrême ; seules les formes graves sont rares.

Ainsi se trouve justifiée, au point de vue nosographique, pour des raisons de fréquence et d'apparence clinique, la distinction adoptée entre les formes légères et les formes graves de l'intoxication benzolique chronique. Nous verrons plus loin quel important problème soulève le passage d'une forme à l'autre.

I. — Formes légères du benzolisme chronique *(le benzolisme à l'usine)*.

Sous la dénomination de « formes légères », nous réunissons les stigmates hématologiques et les signes cliniques les plus précoces de l'intoxication.

A. — Les *stigmates sanguins* sont constitués par des anomalies de la série rouge, de la série blanche et de la série thrombocytaire. La moelle osseuse, étudiée par ponction sternale, est, à ce stade, pratiquement normale.

a. Série rouge : anémie oscillant entre 3 500 000 et 4 millions ; taux hémoglobinique oscillant aux environs de 90 p. 100 (soit 125 gr. au litre) ; valeur globulaire de 1,05 à 1,10, anisocytose, poïkilocytose, polychromatophilie.

b. Série blanche : leucopénie aux environs de 5 000 éléments ; neutropénie de 40 à 55 p. 100 ; éosinophilie de 5 à 10 p. 100.

c. Série thrombocytaire : thrombopénie à 150 000 ; augmentation du temps de coagulation ; anomalies de la coagulation ; augmentation du temps de saignement ; signe du lacet.

Ces stigmates hématologiques sont caractérisés, en outre, par leur fréquence et leur précocité, leur inapparence relative et leur latence.

Nous avons pu établir (en concordance avec les observations d'autres auteurs) que, dans les ateliers où l'utilisation du benzol se traduit par une odeur nette malgré les précautions d'hygiène, ces anomalies sont de règle dans 80 p. 100 des cas, chez la femme, avant une année de travail ; chez l'homme, c'est beaucoup plus tard et inconstamment qu'elles apparaissent. L'établissement de pourcentages ou de graphiques indiquant la fréquence et l'importance de ces signes par rapport à la durée du travail est difficile et trompeur, en raison des conditions et des modalités variables des occupations, dans un même atelier, et à plus forte raison dans des usines différentes. Cependant, partout, au bout de deux à trois mois de travail, les premières observations d'ouvrières malades apparaissent ; leur proportion augmente rapidement, pour atteindre au bout de l'année le taux signalé plus haut.

Fait de très grande importance : les stigmates hématologiques passent souvent inaperçus, parce qu'ils sont minimes et demeurent isolés ; souvent ils ne deviennent évidents que par comparaison et par répétition de l'examen du sang. Une fois constatée, l'anomalie minime et isolée doit être rattachée à sa véritable cause : l'intoxication, et ne pas être rapportée à une autre quelconque étiologie. Nous touchons ici à une des plus grandes difficultés du diagnostic précoce.

Pour être fixé, le médecin n'a même pas la ressource d'attendre, car le tableau pathologique ne se complète que tardivement et inconstamment. Les anomalies ont, en effet,

(1) Pour la documentation et la bibliographie, voy. LOUIS PIERQUIN, La myélotoxicose benzolique (*Thèse de Nancy*, 30 nov. 1940).

une autre caractéristique essentielle, celle d'être fixes, peu ou pas évolutives, longtemps latentes (benzolisme latent de P. E.-Weil). Elles n'ont, ordinairement, que peu de tendance à s'accroître et à aboutir aux formes graves, lorsqu'elles ont atteint un maximum lésionnel, que nous avons pu comparer à un « seuil d'irréversibilité ». L'arrêt définitif du travail toxique n'amène leur disparition qu'au bout d'un temps variant de quelques mois à plus d'une année.

B. — Les *signes cliniques* sont inconstants, tardifs, banaux, souvent subjectifs et sans concordance avec le degré de l'intoxication et les lésions sanguines observées. Nous ne leur reconnaissons que peu de valeur pour le diagnostic précoce de l'intoxication.

Il est nécessaire de faire une sérieuse discrimination à leur sujet. Des signes comme la pâleur du visage, la céphalée, l'asthénie, les insomnies, l'anorexie pourraient relever de causes banales, comme le séjour en atmosphère confinée ou le travail sédentaire de femmes dont le développement physique n'est pas encore terminé. Parallèlement, il faut éliminer du cadre des intoxications chroniques certaines manifestations, classiques dans les ateliers dangereux, et qui dépendent de l'intoxication aiguë : conjonctivite, érythèmes, vertiges, syncopes, vomissements, etc. ; ces symptômes disparaissent en quelques jours après l'arrêt du travail.

En dernière analyse, le médecin doit être alerté surtout par la pâleur du visage et des muqueuses, la dyspnée, l'anorexie, l'asthénie, et par des hémorragies (utérines, nasales, ou cutanéo-muqueuses) dont la répétition et la persistance sont remarquables, plus que l'abondance.

II. — Formes graves du benzolisme chronique *(le benzolisme à l'hôpital)*.

Les formes graves se distinguent, classiquement, des précédentes par l'intensité et la richesse de leurs signes cliniques et hématologiques. Nombreuses en sont les descriptions, anciennes et récentes. L'étude de la moelle osseuse y apporte un complément indispensable.

A. — Les *signes cliniques* sont manifestes ; ils comprennent essentiellement un syndrome anémique et un syndrome hémorragique.

a. Le syndrome anémique comprend tous les signes relevant directement ou indirectement de la diminution du nombre des globules. La pâleur des téguments et des muqueuses est caractéristique, d'une intensité exceptionnelle, et s'aggravant inexorablement jusqu'à donner au visage l'« aspect de la mort », prélude de l'issue fatale.

C'est une anémie fébrile, la fièvre étant un symptôme constant, de très grande valeur. Elle varie aux environs de 37°,5 ou 38°, dans les formes habituelles, et s'élève proportionnellement à la déglobulisation.

L'anorexie, les vomissements et l'asthénie occupent une place de premier plan. On note aussi un léger amaigrissement, de la dyspnée à l'effort, de la tachycardie avec des souffles anorganiques, des céphalées et des vertiges.

b. Le syndrome hémorragique comporte du purpura et des hémorragies. Le purpura est capital par sa constance ; il est constitué tantôt par des placards violacés étendus et multiples, tantôt par un pointillé hémorragique discret ; dans la plupart des cas, il y a, surtout, quelques taches ecchymotiques des membres, apparemment profondes, allant du bleu au jaune.

Les épistaxis sont fréquentes et d'une intensité inquiétante, exigeant un tamponnement bilatéral continu. Assez souvent, des hémorragies utérines abondantes ou répétées surviennent pendant ou après les règles. On observe quelquefois des gingivorragies et des hémorragies viscérales diverses (gastriques, intestinales, urinaires, pulmonaires, cérébrales, et surtout rétiniennes).

c. Quelques rares stomatites ulcéro-nécrotiques ont été observées ; nous croyons inutile de les décrire sous une rubrique spéciale et d'individualiser un syndrome clinique d'agranulocytose.

B. — Les *signes hématologiques* intéressent le sang et la moelle osseuse. Dans le sang, ils intéressent la série rouge, la série blanche et la série thrombocytaire.

a. Série rouge : le nombre des globules rouges est considérablement diminué, aux environs de 2 millions ; les chiffres inférieurs à 1 million ne sont pas rares. L'anisocytose, la poïkilocytose et l'anisochromie sont la règle. On voit souvent des hématies basophiles et nucléées. La quantité d'hémoglobine au litre de sang est très faible, et son taux très abaissé (20 à 40 p. 100) ; la valeur globulaire est diminuée (0,8) dans les formes gravissimes, augmentée dans les formes de moyenne gravité ou évoluant vers la guérison.

b. Série blanche : la leucopénie est extrême, variant entre 1 000 et 3 000 éléments ; elle se produit aux dépens des polynucléaires, des granulocytes (granulocytopénie). Les polynucléaires neutrophiles sont, des 3 variétés, la plus atteinte : il y a neutropénie, telle qu'on relève fréquemment les taux de 10 à 30 p. 100. Les formes éosinophiles, diminuées de nombre pendant la période de grande gravité,

s'élèvent à un taux supérieur à la normale en cas d'amélioration.

Très souvent, on observe des métamyélocytes, myélocytes et promyélocytes, rarement des myéloblastes. Le nombre des éléments plasmocytaires est augmenté.

c. Série thrombocytaire : la thrombopénie est un signe constant et accusé ; elle oscille entre 50 000 et 100 000 ; le temps de saignement est allongé ; le temps de coagulation est peu modifié ; le signe du lacet est toujours positif.

d. La *moelle osseuse* est atteinte électivement par le benzol (myélotoxicose) ; recueillie par ponction sternale, elle présente des images opposées d'aplasie et d'hyperplasie. Ces aspects sont, parfois, juxtaposés et associés, de façon en apparence paradoxale.

En fait, tout se passe comme si le toxique exerçait sur les cellules des lignées médullaires une action qui peut être double : l'action principale, inhibitrice, atteint avec prédilection les cellules les plus évoluées, les éléments adultes, d'où des images d' « amputation », à des stades de l'évolution cellulaire, différents suivant le degré de l'intoxication. L'autre action, secondaire et contingente, d'excitation, constitue une tentative de régénération et porte sur les éléments les plus jeunes, d'où images d' « hyperplasie » (réactions leucémoïdes), et peut-être même images de « métaplasie » (leucémies vraies).

En pratique, les formes moyennes se traduisent par une moelle riche en éléments myélocytaires et érythroblastiques ; les formes les plus graves, par une survivance des cellules-souches et une hyperplasie des éléments cellulaires des types lymphocytoïde et plasmocytaire, issus du réticulum. Nous avons remarqué que la série rouge est plus résistante et disparaît la dernière.

Évolution, pronostic. — En réalité, ce qui différencie les formes légères des formes graves du benzolisme chronique, c'est leur potentiel évolutif : les formes légères sont stables, pour la plupart, malgré la continuation du travail en usine ; les formes graves sont, en général, inexorablement progressives, malgré les traitements énergiques qu'offre l'hôpital. Pratiquement, seul le myélogramme permet d'établir le pronostic des formes graves.

La pâleur des téguments et des muqueuses est au maximum ; la fièvre est élevée, d'allure septicémique ; la malade est prostrée dans son lit et vomit continuellement. Parallèlement, le chiffre des globules rouges tombe en dessous de 1 million, celui des leucocytes à moins de 2 000, celui des plaquettes devient inférieur à 50 000. Après une période d'agitation et de troubles respiratoires, la mort survient dans le coma. Quelques mois s'étaient écoulés depuis l'alitement ; la moelle osseuse s'était montrée leucoblastique ou réticulaire, faisant porter le pronostic le plus sombre.

Quelquefois, dans les formes de gravité moyenne, lorsque la moelle osseuse garde un aspect d'hyperplasie myélocytaire ou érythroblastique, le pronostic est plus favorable. La malade reprend vie peu à peu, très lentement. Des examens de sang répétés dessinent la courbe ascendante des chiffres globulaires. Mais il faut attendre longtemps avant de pouvoir parler de guérison : la pâleur du visage, l'asthénie, les anomalies sanguines persistent pendant plus d'une année.

Des rechutes sont à craindre, à l'occasion d'une grossesse, d'un épisode infectieux, d'une hémorragie, ou pour une cause inconnue. Leur gravité est toujours supérieure à celle de la première atteinte.

III — Le passage des formes légères aux formes graves. La prophylaxie du benzolisme.

Il résulte de l'exposé précédent que le médecin se trouve en présence de deux sortes de manifestations, en fait d'intoxication benzolique chronique.

Les unes, observées de préférence par le médecin d'usine ou par le praticien non spécialisé, sont fréquentes, supportables, minimes et stables. Ce sont des stigmates d'ordre hématologique, plutôt que des symptômes. Leur bénignité est la règle, malgré la continuation du séjour dans une atmosphère modérément toxique.

Les autres, observées de préférence par le médecin d'hôpital, sont assez rares, évidentes, importantes et évolutives. Ce sont des syndromes caractéristiques, d'ordre clinique autant qu'hématologique. Leur gravité est la règle, malgré l'hospitalisation et une thérapeutique intensive, y compris un large emploi des transfusions sanguines.

De plus, le passage d'une forme légère à une forme grave, l' « aggravation », est un phénomène brutal et de cause impondérable.

C'est un phénomène brutal, puisque l'interrogatoire de l'ouvrière alitée permet d'établir que la survenue de l'asthénie, de l'anémie, des hémorragies a suivi de peu de jours ou de semaines la visite médicale obligatoire à l'usine.

C'est un phénomène de cause impondérable, puisque cet interrogatoire, dans la plupart des cas, ne nous renseigne pas sur les circonstances déterminantes de ce début apparent de la maladie ; quelquefois, on note un épisode grippal, un embarras gastro-intestinal, des règles prolongées, une grossesse, tous facteurs banaux et communs dans une collectivité ; le plus souvent, on ne trouve aucune explication précise.

Nous en sommes réduits aux hypothèses pour expliquer la brusquerie de l'aggravation provoquée par une cause minime ou survenue sans cause décelable. A notre avis, ces caractères évolutifs doivent être expliqués par la nature des lésions médullaires produites par le benzol : l'atteinte de l'organe sanguiformateur est précoce et totale, interdisant d'emblée tout processus de défense efficace.

Pourquoi la gravité est-elle si rare, si les causes sont si minimes ou si banales ? Il faut se résoudre, provisoirement, à admettre un facteur de susceptibilité individuelle, ou le rôle défavorable d'un état de carence (avitaminose C).

Les mesures prophylactiques actuelles concernant l'intoxication benzolique professionnelle (décret du 21 octobre 1939) visent, par la visite médicale périodique obligatoire à l'usine, à exclure des ateliers dangereux les ouvrières porteuses des stigmates hématologiques décrits ci-dessus dans l'étude des formes légères.

On conçoit bien qu'une décision d'exclusion de l'atelier soit difficile à prendre pour le médecin d'usine, en présence d'anomalies minimes et stables à plusieurs examens consécutifs. L'absorption de vitamine C par les ouvrières est évidemment à prescrire. Mais l'aggravation reste à craindre, elle est inattendue et brutale ; le médecin ne peut ni la prévoir ni l'éviter.

En attendant que soit supprimé l'emploi du benzol dans l'industrie, il n'y a qu'une solution efficace du problème prophylactique : l'exclusion des femmes des ateliers dangereux, puisque leur sexe est plus exposé. Cette décision s'impose à l'esprit des médecins comme le seul moyen immédiat de sauver des vies humaines.

L'ANISOSPHYGMIE NON ALTERNANTE

SIGNE CLINIQUE DE TACHYCARDIE PAROXYSTIQUE VENTRICULAIRE

PAR

J. FACQUET
Ancien chef de clinique à la Faculté,
Médecin-Assistant de l'hôpital Tenon.

L'électrocardiogramme est très souvent indispensable pour le diagnostic d'une arythmie. Cependant, on arrive parfois à reconnaître cliniquement une arythmie dont le diagnostic a paru longtemps réservé à l'électrocardiographie.

Il en est ainsi dans certaines crises tachycardiques. En dehors de l'accélération cardiaque simple (tachycardies sinusales), on sait qu'il existe deux grandes variétés de crises tachycardiques régulières : le flutter auriculaire, qui cause souvent une grande tachycardie d'allure paroxystique ou permanente, et les tachycardies paroxystiques, celles-ci se subdivisant en auriculaires, nodales et ventriculaires, selon le point de départ des contractions cardiaques. Les deux premières modalités correspondent à la majorité des cas de maladie de Bouveret. La signification nosologique, le pronostic, le traitement de ces trois variétés de tachycardies paroxystiques sont différents. La tachycardie paroxystique ventriculaire, individualisée par Lewis, a été bien étudiée en France par Gallavardin et R. Froment (1), par Clerc et Urbain-Mounier (2).

Les tachycardies par flutter auriculaire peuvent être souvent reconnues ou très fortement soupçonnées par l'examen clinique, comme l'ont montré C. Lian et V. Golblin (3) dans un article antérieur paru dans ce journal.

La distinction entre les trois types de tachycardies paroxystiques a été longtemps considérée comme étant exclusivement du ressort de l'électrocardiographie. Mais la tachycardie paroxystique ventriculaire est maintenant susceptible d'être diagnostiquée cliniquement grâce à trois signes : le premier décrit par

Gallavardin, le deuxième par Levine, le troisième par notre maître C. Lian et nous-même. Ce dernier signe, auquel nous avons donné le nom d'*anisosphygmie* non alternante (4), est tiré de l'examen du pouls. Nous l'avons découvert chez un premier malade en 1938, et nous avons pu confirmer sa valeur récemment chez un second malade.

Voici d'abord l'observation résumée de ces deux malades :

OBSERVATION I. — M. Biol..., quarante ans, a des crises de tachycardie paroxystique depuis 1936. En 1936, nombreuses petites crises courtes (vingt minutes environ) et, en fin d'année, deux crises plus longues (trois jours). En 1937, deux crises (avril et septembre), la dernière ayant duré cinq jours. En janvier 1938, crise de huit jours. Crise de trois jours en mars, de cinq jours en novembre. Chaque crise s'accompagne de fièvre, de sueurs, d'insomnie. Dans l'intervalle, le malade se porte bien. Il se plaint seulement d'un léger essoufflement. L'examen radiologique a montré un cœur un peu gros, et l'électrocardiogramme est peu touché (prépondérance ventriculaire gauche, diphasisme de T en D_1 et D_2).

Le malade est vu par nous au cours d'une nouvelle crise, en décembre 1938. Cœur régulier à 208. Gros foie, pas de râles pulmonaires, pas d'œdèmes. Nous notons l'anisosphygmie non alternante. Il existe aussi un renforcement intermittent des bruits du cœur. Les jugulaires ne sont pas visibles. T. A. : 12-10. Temps de circulation : trente-trois secondes (très prolongé). La radio montre une dilatation importante des cavités ventriculaires. L'électrocardiogramme confirme le diagnostic de tachycardie paroxystique ventriculaire. Le phonocardiogramme et l'inscription graphique du pouls sont effectués à l'hôpital Tenon, dans le laboratoire de M. Lian. La crise s'arrête au bout de douze jours.

Le 14 janvier 1939 éclate une nouvelle crise identique à celle de décembre, non influencée par l'ouabaïne, la quinicardine par voie buccale, les infiltrations novocaïniques stellaires. Mort subite le 2 février.

A l'autopsie, on découvre un infarctus ancien intéressant la pointe du cœur, la paroi antérieure du ventricule gauche et la cloison interventriculaire, celle-ci en grande partie calcifiée. Volumineux caillot fibrinocruorique de la pointe du cœur.

Conclusion : infarctus du myocarde à type de tachycardie paroxystique ventriculaire à rechutes.

OBS. II. — M. Mén..., trente-deux ans, soigné pour tuberculose pulmonaire gauche en 1936 et 1937, est pris, le 15 novembre 1940, de tachycardie paroxystique. Il entre à l'hôpital Tenon, dans le service de M. Lian, le 13 décembre, au vingt-huitième jour de sa crise. Cœur : 160, régulier. Bruit de galop, dédoublement du second bruit au foyer pulmonaire. Signes nets de congestion passive : dyspnée, cyanose, gros foie, nombreux râles pulmonaires. On constate très nettement l'anisosphygmie non alternante. On note aussi au premier examen un renforcement intermittent des bruits cardiaques, qui ne sera plus retrouvé cliniquement par la suite, bien que les phonocardiogrammes le mettent en évidence. Le pouls jugulaire bat entre 90 et 100 par minute. T. A. : 9-8,5. Temps de circulation : trente-quatre secondes. La radio montre une dilatation globale des ventricules et des signes de stase pulmonaire. Le tracé électrique confirme le diagnostic de tachycardie paroxystique ventriculaire.

On fait, du 15 au 20 décembre, plusieurs infiltrations stellaires sans succès. Le 20 décembre, la crise s'arrête à la suite d'une injection intraveineuse lente de $0^{gr},50$ de sulfate de quinidine. Tous les signes anormaux s'atténuent ensuite progressivement.

Conclusion : tachycardie paroxystique ventriculaire prolongée (trente-cinq jours) ; guérison de la crise par une injection intraveineuse lente de sulfate de quinidine.

Voici quel était, chez nos deux malades, le caractère particulier du pouls : sur un fond de pulsations faibles et à peine perceptibles, on sentait de temps à autre, irrégulièrement, toutes les 3, 4, 5 pulsations, une pulsation beaucoup plus forte. L'inégalité du pouls était confirmée par l'oscillométrie. Ainsi, dans notre premier cas, les pulsations faibles, les plus nombreuses, donnaient un déplacement de 1 ou 2 divisions, alors que les pulsations fortes, plus rares, donnaient un déplacement de 5 à 8 divisions. Le caractère du pouls et des oscillations était absolument identique chez notre second malade.

L'inégalité apériodique du pouls, *anisosphygmie non alternante* de Lian et Facquet, était confirmée par le sphygmogramme.

En enregistrant simultanément le pouls et le tracé électrique, nous avons pu établir le mécanisme de l'anisosphygmie non alternante (fig. 1 et 2).

On voit en effet, sur les tracés électriques, à côté des accidents ventriculaires caractéristiques se succédant à une cadence très rapide, les accidents auriculaires réguliers et moins rapides dont la cadence est indépendante de celle des ventriculaires (chez notre premier malade, les ventricules battent à 230, les oreillettes à 80 ; chez le second, les ventricules battent à 162, les oreillettes à 100). Par suite du nombre différent des contractions des ventricules et des oreillettes, les oreillettes se placent à un endroit variable par rapport aux ventricules.

L'anisosphygmie est manifestement conditionnée par le jeu de l'oreillette. *Tous les accidents ventriculaires précédés d'un accident auriculaire se traduisent sur le sphygmogramme par*

une pulsation forte. La contraction de l'oreillette augmente en effet la réplétion du ventricule, et celui-ci expulse lors de la systole une ondée sanguine plus volumineuse, d'où la pulsation forte.

Par contre, *le pouls n'est pas modifié quand l'oreillette et le ventricule sont synchrones*. L'oreillette trouve alors la valvule mitrale fermée et n'exerce plus aucune influence sur le remplissage diastolique ni sur le pouls (fig. 1 et 2).

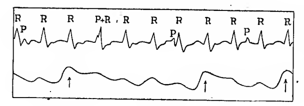


Fig. 1.

OBSERVATION I. — De haut en bas, électrocardiogramme en dérivation I et pouls huméral. Chaque pulsation ample (flèche ascendante) correspond à un complexe ventriculaire R précédé d'un accident auriculaire P. La deuxième oreillette se produit en même temps que la systole (P+R) et n'a pas de répercussion sur le pouls.

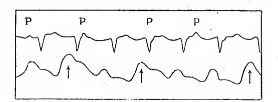


Fig. 2.

OBSERVATION II. — De haut en bas, électrocardiogramme en dérivation III et pouls huméral. On observe exactement les mêmes phénomènes que dans l'observation I. La troisième contraction auriculaire tombe en même temps qu'une systole ventriculaire et n'a pas de retentissement sur le pouls. Les première, deuxième et quatrième contractions auriculaires influencent la systole ventriculaire suivante, qui provoque une forte pulsation humérale.

L'anisosphygmie non alternante nous paraît caractéristique de l'origine ventriculaire de la tachycardie paroxystique. Elle traduit en effet une indépendance auriculo-ventriculaire complète à laquelle les autres variétés de crises tachycardiques ne peuvent donner naissance.

Le diagnostic a été facile chez nos deux malades par la palpation et par l'oscillométrie. Les deux erreurs principales seraient de confondre l'anisosphygmie non alternante soit avec un pouls alternant, constatation banale dans le flutter et la tachycardie paroxystique quelle qu'en soit la variété, soit avec une anisosphygmie d'origine respiratoire, mais celle-ci disparaît quand le malade suspend sa respiration.

La constatation d'une anisosphygmie non alternante conduit à rechercher les deux autres signes qui peuvent, en clinique, faire soupçonner l'origine ventriculaire d'une tachycardie paroxystique, et qui sont dus d'ailleurs à la même indépendance auriculo-ventriculaire génératrice de l'anisosphygmie.

a. *La grande différence entre le taux rapide des battements cardiaques et celui plus lent des battements jugulaires* a été signalée par Gallavardin (5). Nous l'avons notée chez notre second malade, où les pulsations jugulaires étaient entre 90 et 100, alors que le cœur battait à 160 par minute. Chez notre premier malade, le pouls jugulaire n'était pas perceptible.

b. *Le renforcement intermittent des bruits cardiaques* a été décrit par Levine (6) et par Cossio. Nous l'avons constaté par instants dans nos deux cas, mais la suggestion peut facilement intervenir, et nous n'aurions pas osé l'affirmer si elle n'avait été confirmée par les phonocardiogrammes (voy. notre article des *Archives des maladies du cœur*).

Dans nos deux cas, l'anisosphygmie non alternante a été plus constante et plus facile à percevoir que le signe décrit par Gallavardin et celui signalé par Levine, mais nous ne saurions affirmer qu'il en est toujours ainsi.

De toute façon, il ne faut pas compter trouver l'anisosphygmie non alternante ou les deux autres signes que nous venons d'envisager dans tous les cas de tachycardie paroxystique ventriculaire. Pour qu'ils puissent se produire, deux conditions doivent être en effet réalisées : il faut que les oreillettes se contractent normalement et, d'autre part, que les contractions des oreillettes et des ventricules soient très différentes de nombre et indépendantes les unes des autres ; il n'en est pas toujours ainsi. Les oreillettes peuvent être en fibrillation ou en flutter, éventualité d'ailleurs rare. D'autre part, les ventricules peuvent prendre la commande du rythme cardiaque et entraîner la contraction rétrograde des oreillettes. Dans ces deux ordres de cas, les signes que nous avons étudiés ne peuvent se produire.

Nous croyons cependant utile de signaler

l'anisosphygmie non alternante qui nous a permis, dans notre deuxième observation, de reconnaître par le seul examen clinique l'origine ventriculaire de la tachycardie paroxystique. Ce signe est particulièrement intéressant si, pour une raison ou pour une autre (crise courte, conditions matérielles défavorables), l'électrocardiogramme ne peut être pratiqué pendant la crise.

La tachycardie paroxystique ventriculaire n'est pas, en effet, une arythmie banale et sans importance. Dans la grande majorité des cas, elle est l'indice d'une atteinte grave du myocarde ventriculaire, par des lésions diffuses ou, plus souvent, par des lésions en foyer (infarctus). Elle nécessite, par conséquent, une investigation clinique approfondie et comporte un pronostic très réservé. Par contre, les tachycardies paroxystiques d'origine auriculaire ou nodale ont, en général, un pronostic bénin. Le diagnostic de l'origine ventriculaire a donc une importance pronostique considérable, d'où l'intérêt de pouvoir le porter par le seul examen clinique.

Bibliographie.

1. R. Froment, *Les tachycardies paroxystiques ventriculaires* (Masson, éditeur, 1932).
2. J. Urbain-Mounier, Contribution à l'étude de la tachycardie ventriculaire en clinique (*Thèse de Paris*, 1931).
3. C. Lian et V. Golblin, Sur le diagnostic clinique du flutter des oreillettes (*Paris médical*, 5 mai 1934).
4. C. Lian, Azerad, Delarue, Facquet et Chambon, L'anisosphygmie non alternante dans la tachycardie paroxystique ventriculaire (*Arch. mal. du cœur*, janvier-février 1940).
5. L. Gallavardin, Tachycardie paroxystique avec conservation du rythme auriculaire normal (*Arch. des mal. du cœur*, 1920, t. XIII, p. 121).
6. S. Levine, The clinical serognition of paroxysmal ventricular tachycardia (*Am. Heart Journal*, 1927-1928, III, p. 177).

ACTUALITÉS MÉDICALES

Fractures vertébrales au cours du traitement par le cardiazol.

Depuis quelques années, la thérapeutique convulsivante des psychopathies par le cardiazol a connu une vogue considérable. De fait, dans un certain nombre de psychopathies et notamment dans la démence précoce, cette méthode a donné de nombreux succès. Mais cette méthode n'est pas exempte de dangers. Parmi ces dangers, un des plus c'assiques est la production, au cours des convulsions, d'accidents mécaniques, et notamment de fractures de la colonne vertébrale.

Von Meduna et Friedman (*The Journ. of the Americ. med. Assoc.*, 11 février 1939), réunissant de nombreuses statistiques, soit 1 965 cas, trouvent mentionné cet accident dans 1,1 p. 100 des cas, ce qui représente évidemment un pourcentage relativement faible, étant donnés la gravité du pronostic de la maladie et le pourcentage très élevé (52 p. 100 dans les cas aigus et subaigus) des rémissions observées par ces auteurs.

La statistique que rapporteut P. Polatin et ses collaborateurs (*The Journ. of the Americ. med. Assoc.*, 29 avril 1939) est beaucoup moins optimiste. Ces auteurs ont eu l'attention attirée par la fréquence des douleurs rachidiennes localisées à la région dorsale moyenne et ont pratiqué systématiquement l'examen radiographique de la colonne vertébrale avant et après le traitement convulsivant. Ils ont étudié ainsi 51 malades de quinze à cinquante ans. Ils ont trouvé des fractures chez 22 d'entre eux, soit dans 43 p. 100 des cas (30 p. 100 chez les hommes, 52 p. 100 chez les femmes). Toutes les fractures siégeaient au niveau de la colonne dorsale, surtout à la partie moyenne. Le nombre des vertèbres fracturées allait de une à huit et était en moyenne de trois ou quatre. Le nombre des convulsions ne semble pas en rapport avec l'importance et le nombre des fractures. Les symptômes cliniques sont des plus variables et les douleurs accusées par le malade sans grand rapport avec l'existence de fractures. Il s'agit le plus souvent de fragmentation et de tassement de la partie antérieure des corps vertébraux. Dans la moitié des cas, tout se bornait à un léger déplacement en avant d'un fragment en forme de disque de la partie supérieure du corps vertébral ; dans d'autres cas, on constatait un aplatissement dans le sens vertical et la formation d'un coin ; souvent, la compression du corps vertébral était telle que sa hauteur était diminuée de moitié. Dans de nombreux cas existaient une cyphose et une scoliose modérées. Les auteurs attribuent ces fractures à une flexion forcée en avant de la colonne vertébrale au cours des convulsions provoquées et les rapprochent des fractures analogues signalées au cours du tétanos.

Jean Lereboullet.

L'influence des vitamines B et C sur la sécrétion gastrique.

Chez les sujets traités par le bichlorhydrate d'aneurine, Gigante et Massara (Vitamine B_1 e C e Secrezione gastrica, *Arch. Ital. delle Malat. dell'App. dig.*, vol. IX, fasc. 1, p. 51, février 1940) ont observé une augmentation de l'acidité dans un cas d'hypochlorhydrie, une baisse de l'acidité chez 2 hyperchlorhydriques et une absence de variation dans la plupart des cas. La vitamine C administrée à 5 sujets a donné dans les 5 cas une augmentation de la chlorhydrie.

M. Dérot.

Le Gérant : Dr André Roux-Dessarps. 5193-39. — Imprimé en France, à l'Imprimerie Crété, Corbeil.

REVUE GÉNÉRALE

LES SYNDROMES HÉMORRAGIQUES PAR TROUBLE DE LA COAGULATION DU SANG

ESSAI DE CLASSIFICATION

PAR

R. CACHERA

Professeur agrégé à la Faculté,
Médecin des hôpitaux de Paris.

Des travaux nombreux ont enrichi depuis quelques années nos connaissances sur la coagulation du sang et ses troubles. Ils ont été présentés déjà aux lecteurs français dans ce journal par Caroli, H. et B. Lavergne et Bose (11), par Lereboullet (51), ainsi que dans la thèse de B. Lavergne (47). Tous ces auteurs ont étudié exclusivement le rôle de la prothrombine et de la vitamine K dans la coagulation. Le but poursuivi dans cet exposé est différent. Des progrès concernant les autres facteurs de la coagulation ont été également accomplis ; de sorte que l'on peut maintenant chercher à établir sur ces notions nouvelles les bases d'une classification de tous les syndromes hémorragiques qui sont liés à une anomalie de la coagulation : ce sera l'objet de cette revue. Elle permettra de situer à leur place les faits pathologiques provoqués par la déficience en prothrombine et en vitamine K, elle les montrera à côté des autres troubles de la coagulation ; on saisira mieux ainsi leur signification propre et on percevra les limites à assigner aux indications thérapeutiques nouvelles qu'ils comportent.

Les hémorragies qui relèvent d'une anomalie vasculo-sanguine, celles des purpuras et de l'hémogénie, dans lesquelles la coagulation n'est guère perturbée, restent, bien entendu, en dehors du sujet de ce travail.

C'est sur le mécanisme physiologique de la formation du caillot que l'on peut fonder une classification valable de ses anomalies. Il est inutile de retenir dans ce but les théories qui, au prix d'une complexité croissante, ont cherché à serrer de plus près le processus de la coagulation. Car on doit reconnaître que les faits recueillis dans ces cinq dernières années trouvent parfaitement leur place dans les théories classiques de Morawitz ou de Bordet et Delange.

Aussi le simple schéma suivant, résumant les deux phases de la coagulation, peut-il servir de canevas à un classement :

prothrombine + thromboplastine + calcium = thrombine
fibrinogène + thrombine = fibrine

On notera que l'ensemble du processus requiert seulement quatre facteurs : la prothrombine, la thromboplastine, le calcium et le fibrinogène. Ainsi que l'a proposé Quick (70 *h*), on peut établir une classification rationnelle des troubles de la coagulation sur ce fait que la déficience de chacun de ces facteurs est capable d'inhiber ou de retarder la formation du caillot. Fonio (29) avait institué déjà une classification de ce genre. Il distinguait, dans un premier groupe, les états hémophiliques caractérisés par un retard de formation de la thrombine ; et, dans un deuxième groupe, les hémorragies par fibrinopénie. A cela se bornait alors la liste des défectuosités de la coagulation. Aujourd'hui, on doit non seulement considérer le défaut éventuel de chacun des quatre principes normaux de la coagulation, mais il faut y ajouter l'intervention possible de substances anticoagulantes. Ces cinq catégories de troubles hémorragiques, distinguées par Quick, vont être successivement étudiées.

I. — HÉMORRAGIES PAR DÉFAUT DE PROTHROMBINE

Un bref rappel préalable de l'état de nos connaissances sur la prothrombine permettra de mieux comprendre les conséquences pathologiques qui accompagnent la déficience de ce facteur.

A. Rôle de la prothrombine et de la thrombine à l'état normal.

La prothrombine, substance inconnue à l'état isolé, paraît être de nature protidique et se trouve étroitement associée à la globuline. Présente dans le plasma sous une forme inactive, à la façon d'une pro-enzyme, elle est activée par la thromboplastine qui la convertit en thrombine, véritable agent actif de la formation du caillot.

La thrombine n'est donc pas un facteur primitif : elle n'apparaît que comme résultante de l'interréaction de la prothrombine, du calcium et de la thromboplastine. Elle a été depuis longtemps considérée, avec Alexander Schmidt, comme ayant la nature d'un ferment, et Delezenne a souligné les analogies qui la rapprochent de la trypsine. Actuellement, la plupart des

auteurs, avec Kugelmass (46), Wöhlisch (96 *b*), Eagle (21), admettent qu'elle est une véritable enzyme agissant spécifiquement sur le fibrinogène.

Le grand renouveau d'intérêt qui s'est manifesté récemment parmi les pathologistes pour ces deux facteurs, thrombine et prothrombine, tient au fait que l'on possède, depuis les travaux de Quick, un moyen pratique de les titrer quantitativement. La prothrombine, substance inapparente et inactive, ne se révèle que par son aptitude à former la thrombine. C'est pourquoi son dosage repose sur le titrage biologique de l'action coagulante de cette dernière.

Les principales méthodes de dosage dont on dispose aujourd'hui vont être exposées non pas avec leur technique détaillée (on trouvera celle-ci dans les références citées), mais dans leur principe, en cherchant à rendre aussi apparent que possible le ressort de chacune d'elles.

En 1914, Howell (39 *b*) avait déjà proposé d'obtenir une appréciation de la quantité de prothrombine d'après le temps de coagulation du plasma oxalaté recalcifié. La même année, Bloch (3) étudiait de son côté la coagulabilité du plasma citraté recalcifié.

Mais la première technique précise a été mise au point par Quick (70 *a*, 72) en 1935. Elle apporte à la méthode de Howell une amélioration qui consiste à adjoindre un excès de thromboplastine au plasma oxalaté avant de la recalcifier. Le principe de cette amélioration est le suivant : le taux de la thromboplastine, lorsqu'il est minuscule, influe sur le temps de coagulation en ne permettant qu'une conversion plus ou moins ménagée de la prothrombine en thrombine. Un excès de thromboplastine assure, au contraire, une complète et immédiate transformation de toute la prothrombine présente. Dès lors, la quantité de celle-ci devient le seul facteur qui puisse conditionner le temps de coagulation. Ce temps est alors très bref, de l'ordre de quinze à vingt-cinq secondes. D'autre part, comme il existe une relation simple entre ce *prothrombin time*, ou « temps de Quick » et la quantité de prothrombine, il est aisé de calculer cette dernière.

Cette technique, pratique et féconde, a été l'objet de quelques critiques.

Warner, Brinkhous et Smith (91 *a*), en 1936, ont fait remarquer que ce temps total de coagulation, mesuré selon Quick, est fait, d'une part, du temps de conversion de la prothrombine en thrombine et, d'autre part, du temps nécessaire à la thrombine formée pour agir sur le fibrinogène. En outre, la phase thrombine chevauche la phase de conversion dans un degré variable. De sorte que l'addition incontrôlée de ces deux réactions fournit un temps de coagulation qu'il est difficile, d'après ces auteurs, d'interpréter en termes de concentration de prothrombine. C'est pourquoi ils proposent une méthode qui permet de séparer les deux phases du processus, et ils se servent uniquement, pour mesurer la prothrombine, du temps requis par la deuxième phase. Ils y parviennent en convertissant d'abord toute la prothrombine en thrombine dans le plasma, préalablement défibriné ; la défibrination ôte à la thrombine formée toute occasion d'agir au cours de cette première phase. Le deuxième temps consiste à ajouter quelques gouttes d'une solution de fibrinogène au plasma ainsi préparé. Le temps de coagulation est compté à partir de ce moment seulement. Tel est le principe de la méthode. La concentration de la prothrombine est exprimée par les auteurs non pas en fonction d'un temps variable comme celui de Quick, mais d'après le taux de dilution nécessaire pour obtenir la coagulation en un temps standard de quinze secondes. A l'état normal, le chiffre de dilution convenable est environ 225. Un plasma dilué plus de deux cents fois, le fait mérite d'être souligné, contient donc encore assez de thrombine pour coaguler le fibrinogène en quinze secondes. On dit alors, selon la notation de Smith, qu'il renferme 225 unités de prothrombine.

Dam et Glavind (14 *a*), en 1938, Ziffren, Owen, Hoffmann et Smith (97), en 1939, ont proposé des méthodes de titrage différentes des précédentes, mais comportant toujours l'adjonction de thromboplastine.

Se basant sur un principe tout à fait autre, Meunier (56), en 1940, a fait connaître une technique dérivée de la méthode de Lian, Frumusan et Sassier (49). Celle-ci consiste à observer par photométrie la formation de la fibrine dans le plasma citraté recalcifié. Après un temps plus ou moins long (t min.) d'opacité constante, la transparence commence à diminuer au moment où apparaissent les premiers filaments de fibrine. On peut déterminer le temps Δt que nécessite une augmentation donnée d'opacité (par exemple, celle qui correspond à la formation du premier milligramme de fibrine). Meunier a montré que le rapport $\frac{\Delta t}{t}$ est indépendant de la teneur en thromboplastine et en fibrinogène : il apparaîtrait donc comme caractéristique du taux de prothrombine.

Si l'on excepte la méthode de Meunier, trop récente pour avoir trouvé confirmation, seule la technique en deux temps de Warner, Brinkhous et Smith peut être considérée comme une mesure de la concentration en prothrombine. Les autres évaluent non pas la prothrombine seulement, mais la somme de plusieurs variables (*). Elles

(*) C'est ce qui explique les divergences qui peuvent survenir, dans certaines circonstances, dans les résultats de ces diverses méthodes. Un exemple typique à cet égard est fourni par le dosage de la prothrombine dans le sang conservé. Rhoads et Panzer (77), employant la méthode de Quick, trouvent un taux de prothrombine très bas après quelques jours seulement de conservation du sang. Lord et Pastore (52), utilisant la méthode de Warner, Brinkhous et Smith, trouvent des chiffres tout différents et concluent que le sang conservé garde pendant neuf jours une richesse suffisante en prothrombine. On trouvera plus loin, à propos du taux de prothrombine chez le nouveau-né, un autre exemple de discordance dans les résultats selon la technique employée.

n'en sont pas moins d'une utilité clinique considérable.

Le titrage de la prothrombine a ouvert des possibilités nouvelles à la clinique hématologique. Sa valeur séméiologique apparaîtra mieux si on la compare à celle des procédés classiques d'examen de la crase sanguine. C'est un point sur lequel on ne semble pas avoir suffisamment attiré l'attention jusqu'ici. Il n'est donc pas inutile de préciser en quoi et pourquoi cette méthode comporte une signification différente de celle du temps de coagulation ordinaire.

Lorsqu'on étudie selon le procédé courant la coagulation spontanée d'un échantillon de sang prélevé par ponction veineuse, il n'existe dans ce cas aucun traumatisme des tissus et la seule source de thromboplastine réside dans les plaquettes sanguines, lesquelles sont intactes. La diffusion de la thromboplastine est alors très lente et très réduite ; pour cette raison, la conversion de la prothrombine en thrombine se fait elle-même au ralenti, et le temps nécessaire à la coagulation est de l'ordre de plusieurs minutes. En fait, ce que mesure ce temps de coagulation classique, c'est surtout la rapidité et l'importance de la diffusion de la thromboplastine hors des plaquettes.

La particularité de la coagulation étudiée selon les méthodes de Quick ou de Smith, c'est qu'elle se fait en présence d'une forte quantité de thromboplastine. Dans ces conditions, le temps nécessaire à la formation du caillot n'est plus que d'une ou deux dizaines de secondes. Et la thromboplastine n'influence plus ce délai ; à partir du moment où elle est en quantité plus que suffisante, elle cesse de compter ; ce qui règle alors le temps de coagulation, c'est la quantité de prothrombine elle-même. Il s'agit bien là d'un « temps de prothrombine ».

On touche ici à un fait fondamental pour la compréhension des troubles hémorragiques dus à la déficience en prothrombine, à savoir que, si la thromboplastine est suffisante, le temps de coagulation est proportionnel à la concentration en thrombine. La connaissance de ce rapport n'est d'ailleurs pas une nouveauté et, en 1902, Fuld (31) avait déjà exprimé la formule de cette relation.

Quick (70 *b*) a vérifié que la courbe expérimentale obtenue en inscrivant les temps de coagulation par rapport aux concentrations de thrombine correspond, au moins sur un espace étendu, à l'équation :

$$t = a + \frac{k}{y}$$

(t étant le temps de coagulation, y la concentration en thrombine, a et k des constantes).

Sur le plan pratique, on doit retenir l'importance de cette relation et, en présence d'hémorragies au cours desquelles on aura décelé une diminution de la prothrombine, on se souviendra que cette déficience commande un allongement proportionnel du temps de coagulation de Quick.

B. Abaissements hémorragipares du taux de la prothrombine.

Deux notions générales préliminaires doivent être mises en lumière avant d'étudier les conséquences pathologiques des déficiences en prothrombine.

C'est d'abord le fait qu'il existe à l'état normal un très large excès de prothrombine dans le plasma. Quick, Stanley-Brown et Bancroft (73) ont montré que 80 p. 100 de la prothrombine peut faire défaut sans que le temps de coagulation classique soit prolongé. Cliniquement, Brinkhous, Smith et Warner (5 *b*) ont constaté qu'aucune hémorragie sérieuse ne survient tant que la prothrombine n'est pas descendue au-dessous de 25 à 20 p. 100 de son taux normal. Quick (70 *b*), Snell, Butt et Osterberg (85) admettent le même niveau critique.

D'autre part, avant d'aborder la classification des hypoprothrombinémies, il faut signaler la place importante qui revient, à cet égard, à la vitamine K. Cette place, on peut, avec J. Lereboullet (51), la définir ainsi : « Tout abaissement du taux de la prothrombine ne signifie pas forcément qu'il y a déficience en vitamine K ; mais la déficience en vitamine K a toujours pour corollaire un abaissement du taux de la prothrombine. »

En d'autres termes, les hypoprothrombinémies englobent d'abord toutes les avitaminoses K et, en outre, elles comprennent un certain nombre de faits dans lesquels l'intervention de cette vitamine est beaucoup moins directe.

1° Hypoprothrombinémies par déficience en vitamine K.

Comme toutes les insuffisances vitaminiques, la déficience en vitamine K peut résulter soit d'une carence d'apport, soit d'un défaut d'absorption du facteur alimentaire en cause. Et, selon une règle également générale, elle dépend bien plus souvent du second processus que du premier.

a. **Hypoprothrombinémies par carence d'apport en vitamine K.** — La réalité de ce genre de déficience d'origine alimentaire repose sur une démonstration expérimentale. C'est elle qui a permis à Dam et Schönheyder (15), en 1934, à Alm-

quist et Stockstad (1 *a*), en 1935, de découvrir l'existence et le rôle de la vitamine K. Ces auteurs ont démontré qu'une maladie hémorragique peut être provoquée chez le poulet par un régime carencé en graisses. Le facteur inconnu, liposoluble, responsable des hémorragies, Dam l'a nommé vitamine K (*Koagulation vitamine*). En 1936, Dam, Schönheyder et Tage-Hansen (16) ont établi que la prothrombine est abaissée dans le plasma des animaux carencés en vitamine K : première évocation du lien étroit qui unit l'un à l'autre ces deux facteurs. Quelques mois plus tard, Quick (70 *e*) confirmait le fait, le précisait et montrait que la prothrombine est rapidement rétablie à son taux normal par l'addition au régime de farine d'alfalfa, riche en vitamine K.

La transposition de ces évidences expérimentales sur le terrain de la pathologie humaine se heurte à de sérieuses difficultés, dont voici les deux principales : D'abord, chez les mammifères, l'avitaminose K est, même expérimentalement, beaucoup plus difficile à provoquer que chez les oiseaux. C'est avec des résultats inconstants et incomplets que Dam et Glavind (14 *b*) ont cherché à la réaliser chez le lapin, et Greaves (33) chez le rat. D'autre part, Almquist (1 *c*) a montré que la vitamine K peut être synthétisée par les bactéries du tractus intestinal, ce qui explique la difficulté que l'on éprouve, chez les mammifères, à produire l'hypoprothrombinémie par la seule suppression de l'apport vitaminique exogène.

Ces considérations font prévoir que, chez l'homme, les syndromes hémorragiques par défaut de vitamine K dans le régime alimentaire doivent demeurer bien exceptionnels. Toutefois, il convient de distinguer à cet égard le cas particulier du nouveau-né de celui de l'adulte.

Maladie hémorragique du nouveau-né. — Il paraît maintenant certain qu'une déficience en prothrombine est la cause de cette maladie.

Il faut savoir tout d'abord que Brinkhous, Smith et Warner (5 *a*) ont découvert en 1937, grâce à la méthode de dosage de Smith, qu'il existe une hypoprothrombinémie physiologique du nouveau-né. Celle-ci, pendant les deux premières semaines de la vie, oscille entre 20 et 40 p. 100 du taux de l'adulte normal. Elle s'élève ensuite graduellement, pour atteindre le niveau de l'adulte vers l'âge de dix mois.

Ces résultats, confirmés par divers auteurs : Waddell, Guerry, Bray et Kelley (88), Hellman et Shettles (37), sont en opposition avec ceux de Quick et Grossmann (71 *a*, *b*), qui ont trouvé un taux de prothrombine sensiblement normal chez le nouveau-né. Le désaccord provient, semble-t-il, de la différence des techniques employées. Il y a là une occasion instructive de saisir la divergence qui peut exister entre le *prothrombin time* de Quick et la détermination du taux de prothrombine selon la méthode de Smith. D'après Owen, Hoffmann, Ziffren et Smith (67), si le temps de Quick n'est pas allongé dans ces cas, c'est qu'une hypoprothrombinémie réelle peut se trouver compensée par une transformation plus rapide de la prothrombine en thrombine. La méthode de Smith, qui dissocie les deux phases de la coagulation pour ne tenir compte que de la deuxième, est à l'abri de cette cause d'erreur. C'est à cette conclusion qu'aboutit également Van Vyve (89) après emploi comparatif des deux méthodes (*).

L'existence d'une hypoprothrombinémie physiologique chez le nouveau-né normal semble donc établie.

En ce qui concerne maintenant la maladie hémorragique du nouveau-né, Brinkhous, Smith et Warner (5 *a*) y ont signalé un abaissement considérable, une absence presque totale de la prothrombine du plasma. Dans un cas, celle-ci était tombée à moins de 5 p. 100 du taux normal de l'adulte. Waddell, Guerry, Bray et Kelley, puis Dam, Tage-Hansen et Plum (17) ont confirmé cette chute marquée de la prothrombine et ont observé l'action très favorable de la vitamine K, qui arrête rapidement les hémorragies et ramène la prothrombine à un niveau normal.

Ces notions nouvelles éclairent la nature de la maladie. Aucune réserve de prothrombine ne paraît être constituée chez le fœtus et, dans les vingt-quatre heures qui suivent la naissance, le niveau de celle-ci peut tomber dangereusement bas. La maladie hémorragique se développe alors ; traitée par la vitamine K, elle est susceptible de guérir rapidement. En somme, elle constitue l'exemple le plus pur d'un syndrome hémorragique par insuffisance d'apport en vitamine K.

Avitaminoses K par carence alimentaire chez l'adulte. — Chez l'adulte, il paraît douteux qu'un régime déséquilibré puisse, à lui seul, affecter le taux de la prothrombine.

Quelques cas en auraient cependant été observés par Kark et Lozner (42) chez des sujets d'ailleurs multicarencés, dont l'hypoprothrombinémie était associée à un syndrome hémorragique du type scorbutique et à un syndrome pellagreux.

Par conséquent, en dehors des premiers jours

(*) Les épreuves de cet article étaient composées lorsqu'ont paru les deux notes de L. Portes et J. Varangot (*C. R. Acad. sc.*, **212**, 177, 1941, et *C. R. Soc. biol.*, **125**, 353, 1941) concernant les déficiences en prothrombine dans le sang maternel et le sang fœtal, ainsi que leur correction par l'emploi de la vitamine K.

de la vie, les troubles hémorragiques par défaut d'apport en vitamine K demeurent la grande exception, si même ils existent. Comme le fait remarquer Quick, dès que l'enfant absorbe de l'eau ou un aliment quelconque, il infecte son contenu intestinal qui était stérile à la naissance. Dès lors, avec l'apparition d'une flore intestinale, commence la synthèse de la vitamine K, et son absorption à l'aide de la bile met fin au danger d'hémorragie. Il n'est pas invraisemblable que la plus importante source de vitamine K réside, dès lors, dans la production élaborée par les bactéries dans le tractus intestinal.

On comprend par là que, sauf chez les tout nouveau-nés, la carence en vitamine K d'origine exogène ne joue pas grand rôle en pathologie humaine, mais que l'intérêt principal revienne aux défauts d'absorption.

b. **Hypoprothrombinémies par défaut d'absorption de la vitamine K.** — Deux conditions principales peuvent entraver l'absorption digestive de la vitamine K, dont il faut rappeler à ce propos la nature liposoluble ; ce sont : le mauvais état de la muqueuse intestinale, d'une part ; l'absence de bile dans l'intestin, d'autre part.

En ce qui concerne les affections intestinales, deux d'entre elles, la sprue et la recto-colite hémorragique, sont à mettre hors de pair. La sprue représente en pathologie l'exemple le plus net d'une absorption défectueuse des graisses. Aussi, Engel (24) a-t-il supposé que les hémorragies de cette maladie pourraient être dues à un défaut de vitamine K ; Clark, Dixon, Butt et Snell (12) ont effectivement observé à deux reprises une baisse de la prothrombine dans la sprue nostras. La question mérite des études plus étendues. Quant à la recto-colite ulcéreuse, elle est particulièrement intéressante du fait des hémorragies abondantes et récidivantes qui la caractérisent. Or, dans plusieurs cas déjà, on y a signalé de l'hypoprothrombinémie. Stewart et Rourke (87 *a*) ont ramené à la normale, par la vitamine K et l'acide cholalique, un taux de prothrombine qui était tombé à 30 p. 100 chez un sujet dont les hémorragies furent en même temps atténuées.

En dehors de ces deux syndromes, le déficit en vitamine K a été observé dans les résections intestinales étendues, la fistule gastrocolique, la polypose intestinale (Clark, Dixon, Butt et Snell).

Il semble, en outre, que l'on trouverait un champ d'études important dans toute une série d'affections digestives où la réduction de la prothrombine peut demeurer minime, donc le plus souvent sans conséquences ; mais s'il existe, de plus, une lésion érosive quelconque : ulcère gastrique, colite ulcéreuse, varices œsophagiennes, il peut y avoir menace d'hémorragie et il est alors utile de ramener la prothrombine à son taux normal.

Ce sont les cas où la bile fait défaut dans l'intestin qui forment le groupe le plus intéressant des hypoprothrombinémies.

Quick (70 *e*) a apporté l'explication de la genèse des hémorragies dans cette circonstance, en montrant que c'est l'absence même de sels biliaires dans l'intestin qui s'oppose à l'absorption de la vitamine K et qui, par conséquent, déprime le taux de la prothrombine dans le plasma.

Cette conception repose sur une base expérimentale solide. Hawkins et Whipple (36) avaient observé, en 1935, que la fistule biliaire chez le chien fait apparaître des hémorragies, que supprime la réinjection de la bile dans l'estomac ; mais ils n'avaient pu préciser le mécanisme de ce phénomène. L'année suivante, Hawkins et Brinkhous (35) ont trouvé la prothrombine très diminuée chez ces animaux. Greaves et Schmidt (34) ont établi que le même fait peut être reproduit par la ligature de la voie biliaire principale et, surtout, ils ont démontré que le taux de la prothrombine est rapidement relevé par l'ingestion de vitamine K à doses massives. Cohn et Schmidt (13) ont obtenu la même action correctrice chez le rat porteur de fistule biliaire.

Les faits cliniques n'ont d'ailleurs pas moins de rigueur que ces démonstrations expérimentales ; ils comprennent, eux aussi, des cas de fistule biliaire et, surtout, d'obtruction cholédocienne.

Ferguson et Calder (26) ont observé, chez un sujet ayant une fistule biliaire complète depuis quatre ans, des phénomènes hémorragiques avec hypoprothrombinémie. Stewart (86), dans un cas analogue, trouva la prothrombine abaissée à 37,5 p. 100 du taux normal. Rétrospectivement, on rattache de même à une déficience en vitamine K les accidents hémorragiques mortels relatés par Decourt, Guillaumin, Verne et Tardieu (18) chez un sujet porteur d'une fistule biliaire depuis treize mois, et dont le temps classique de coagulation atteignait vingt-sept minutes.

Mais le problème clinique le plus important est celui des hémorragies au cours des ictères par obstruction de la voie biliaire principale.

D'abord, une considération pratique essentielle doit être mise en lumière, c'est qu'il s'agit, dans ces ictères mécaniques, d'une tendance hémorragique qui demeure le plus souvent cliniquement inapparente, et même inaccessible aux procédés classiques d'investigation de la crase sanguine. Elle ne se dévoile, mais avec quelle gravité, qu'à l'occasion ou à la suite d'une inter-

vention chirurgicale (*). Dans aucune autre circonstance on ne peut mieux qu'ici mesurer le très grand intérêt pratique du dosage de la prothrombine. Il vient combler une grave lacune puisqu'il permet de contrôler et de traiter préventivement la tendance hémorragique chez les ictériques médico-chirurgicaux.

Quick, Stanley-Brown et Bancroft (73) ont été les premiers, en 1935, à signaler un fort abaissement de la prothrombine dans ces ictères ; ce que Warner, Brinkhous et Smith (91 *a*) ont corroboré en 1936 et, après eux, de nombreux auteurs. Quant au traitement de ces hémorragies par les sels biliaires et la vitamine K (**), il a été simultanément étudié à l'Université de Iowa par Smith et ses collaborateurs (91 *b*, 5 *b*), et à la clinique Mayo par Snell, Butt et Osterberg (83 *b*, 85, 7). Enfin, Olson (61), Stewart (86), Stewart et Rourke (87 *a*, *b*), aux États-Unis ; Dam et Glavind (14 *b*), au Danemark ; Caroli, H. et B. Lavergne et Bose (11), en France ; Koller et Wuhrmann (44), en Allemagne, ont apporté de toutes parts des documents confirmatifs.

De ces recherches se dégagent les enseignements suivants : la baisse en prothrombine peut survenir d'une façon précoce, parfois dès le troisième ou quatrième jour de la rétention biliaire. Elle semble d'autant plus accentuée que la durée de la jaunisse est plus longue. La zone dangereuse est atteinte lorsque le niveau tombe au-dessous de 40 p. 100 du chiffre normal. Il faut, en outre, tenir compte d'un abaissement supplémentaire survenant dans les trois ou quatre jours qui suivent l'intervention : une nouvelle diminution de 20 à 30 p. 100 est alors habituelle ; l'anesthésie, la perte de sang et, surtout, la cessation, en pleine période critique, de l'ingestion de vitamine K en sont responsables. L'urgence à rétablir l'administration de cette vitamine a paru si grande à Stewart et Rourke qu'ils préconisent une jéjunostomie dans le but de ne pas interrompre un seul jour l'apport en vitamine K.

La cause de l'obstruction cholédocienne paraît influer sur le degré de l'hypoprothrombinémie. L'étude de 15 cas de calcul du cholédoque et de 9 cancers de la tête du pancréas a montré à Stewart et Rourke un taux de prothrombine nettement plus abaissé dans le cancer pancréatique que dans la lithiase cholédocienne.

La réponse à l'ingestion de vitamine K et de sels biliaires est immédiate et radicale. D'après les chiffres moyens relevés par Stewart chez les ictériques qu'il a traités, un taux de prothrombine de près de 90 p. 100 est atteint en moins de quatre jours.

On a pu se demander si, dans ces conditions, l'ascension de prothrombine ne pourrait pas dépasser la normale et si des accidents thrombosiques par hypercoagulation ne sont pas à redouter. Meunier, Hinglais, Bovet et Dreyfus (57), étudiant l'action du phtiocol chez le lapin, ont signalé la possibilité d'une véritable hypervitaminose K. Cependant, chez l'homme, Stewart et Rourke (87 *b*) n'ont jamais observé d'hyperprothrombinémie, même après vitaminothérapie intensive, chez des sujets ayant un taux initial de prothrombine normal.

Tels sont les faits qui appartiennent en propre à la simple rétention biliaire mécanique et qui caractérisent, dans sa pureté, le défaut d'absorption de la vitamine K. Ainsi présentés, ils constituent une schématisation quelque peu théorique. On sait, en effet, depuis les travaux de Caroli (10), que l'hépatite parenchymateuse est constante au cours des obstructions calculeuses du cholédoque. L'atteinte cellulaire du foie joue donc son rôle dans la genèse des hémorragies au cours de certaines cholostases, et, à côté du simple défaut d'absorption intestinale de la vitamine K, il existe souvent en outre un facteur hépatique, capable de déprimer pour son compte le niveau de la prothrombine dans le plasma. Ces hypoprothrombinémies d'origine hépato-cellulaire vont être étudiées à part, rangées dans un autre cadre de cette classification. Mais il est impossible de ne pas évoquer ici le cas où elles existent comme satellites d'une rétention biliaire.

C'est l'hépatite qui explique les faits suivants

(*) Il peut paraître surprenant que des hémorragies opératoires profuses soient susceptibles de se produire chez des sujets dont le temps de coagulation classique est normal. Pour le comprendre, il suffit d'appliquer à ce cas particulier les notions théoriques exposées plus haut. S'il s'agit de sang prélevé par ponction veineuse et par conséquent avec le minimum de « contamination » tissulaire, pour la faible quantité de thromboplastine libérée par les plaquettes, il y a presque toujours assez de prothrombine, même si elle est réellement très diminuée (la coagulation du sang dans ces conditions ne requiert, en effet, que 8 p. 100 environ de la prothrombine totale). Que l'on envisage, au contraire, la coagulation du même sang au cours d'une intervention chirurgicale : par des attritions tissulaires multiples, une forte quantité de thromboplastine est libérée qui, chez le normal, assurerait une coagulation rapide des surfaces cruentées par conversion massive de la prothrombine ; cette dernière est-elle diminuée, son insuffisance éclate alors et l'hémorragie persiste. On conçoit, en même temps, que la coagulation étudiée selon le mode classique est, en réalité, artificielle ; tandis que les techniques modernes, avec adjonction de thromboplastine, sont plus proches des circonstances naturelles où la coagulation est nécessaire, c'est-à-dire quand il y a plaie des tissus, donc libération abondante de thromboplastine.

(**) La thérapeutique, par la vitamine K naturelle ou par le phtiocol, des déficiences en prothrombine est en dehors des limites de ce travail ; au surplus, elle a été exposée dans les articles antérieurs déjà cités.

signalés au cours des obstructions cholédociennes par Quick et par Stewart : en cas d'infection surajoutée (cholangite, pneumonie), le taux de prothrombine est plus fortement abaissé qu'à l'ordinaire ; d'autre part, la réponse au traitement vitaminique est alors lente et incomplète. Il y aurait même là une véritable pierre de touche, apte à discriminer dans une certaine mesure ce qui revient au défaut d'absorption intestinale et ce qui résulte de l'incapacité du foie à utiliser la vitamine K. Des hémorragies qui résistent au traitement vitaminique, un taux de prothrombine qui se relève paresseusement indiquent une atteinte sérieuse de la cellule hépatique.

2° Hypoprothrombinémies d'origine hépato-cellulaire.

Les hémorragies de l'insuffisance hépatique, même si l'on considère seulement celles qui relèvent d'un trouble de la coagulation (*), n'ont pu être expliquées jusqu'à présent d'une façon pleinement satisfaisante. Toutefois leur mécanisme s'est trouvé en grande partie éclairci depuis que l'on a décelé la diminution de prothrombine qui accompagne les altérations hépato-cellulaires étendues. Le fait a été constaté aussi bien en clinique que par l'expérimentation.

Doyon (20), en 1905, produisit chez le chien des hémorragies et une incoagulabilité du sang par l'intoxication phosphorée ou chloroformée. Il avait attribué, ainsi que Nolf, le retard de la coagulation à la diminution du fibrinogène, ce qui fut admis d'une façon générale. Récemment Warner, Brinkhous et Smith (91 *a*, 82), reprenant l'étude de ces deux toxiques, ont vu se produire sous leur action une chute profonde de la prothrombine. Or son abaissement commence plus tôt, il est plus accentué et il se répare plus lentement que celui de la fibrine ; en outre, la tendance hémorragique survient dès que la prothrombine a baissé nettement, à un moment où le taux de la fibrine peut demeurer encore normal. Il paraît donc évident que l'hypoprothrombinémie joue en réalité le rôle principal que l'on avait attribué d'abord à la fibrinopénie. L'hépatectomie en apporte une preuve de plus. Contrairement à ce qu'avaient observé Doyon et Kareff, Fiessinger (27) a pu vérifier qu'elle laisse insensibles les épreuves classiques de la crase sanguine ; mais, d'après Warner (90), Warren et Rhoads (92), elle entraîne cependant une chute rapide de la prothrombine.

En pathologie humaine, de nombreux documents établissent de même une corrélation entre les lésions d'hépatite grave et l'hypoprothrombinémie. Dam et Glavind (14 *b*) ont observé celle-ci dans l'hépatite aiguë ; Warner, Brinkhous et Smith (91 *b*), Stewart et Rourke (87 *a*), dans des cirrhoses de types divers ; Butt (6) a signalé, dans les cholécystites calculeuses sans ictère, la survenue d'hémorragies qui ont pu être arrêtées par la vitamine K. Une des plus instructives observations d'hépatite est celle de Caroli, H. et B. Lavergne et Bose (11) ; dans un cas d'ictère catarrhal prolongé, il apparut au troisième mois de la maladie un syndrome hémorragique grave, avec abaissement profond du taux de prothrombine, à 10 p. 100 de la normale.

Dans l'ensemble, ces différents faits cliniques ou expérimentaux montrent un parallélisme remarquable entre les lésions destructrices des cellules hépatiques et l'abaissement du taux de prothrombine. Il semble même y avoir, entre les deux phénomènes, une réelle proportionnalité ; au point que Stewart et Rourke (87 *b*), Wilson (95) estiment que la baisse de la prothrombine est peut-être un meilleur test de l'insuffisance hépatique que ceux qui sont en vigueur, et ils proposent de l'adopter pour cette fin.

Les hypoprothrombinémies d'origine hépato-cellulaire ont été isolées à dessein dans un cadre particulier, pour les bien distinguer des avitaminoses K par carence alimentaire et par défaut d'absorption. Ce n'est pas à dire cependant qu'elles soient aussi indépendantes de l'intervention de la vitamine K qu'une telle classification le laisserait supposer. Ici encore, cette vitamine joue sans doute son rôle ; car un apport suffisant et une bonne absorption ne sont pas les seuls facteurs à considérer ; une utilisation correcte par le foie est non moins importante. Il semble permis de supposer que le foie intervient pour transformer la vitamine K en un composant de la prothrombine. S'il manque à ce rôle, il s'agit alors d'une véritable avitaminose d'utilisation.

Mais il reste vrai, en pratique, que l'action du traitement vitaminique sur le taux de la prothrombine est bien moins nette dans ces circonstances ; des doses considérables deviennent nécessaires à cause de l'utilisation défectueuse qui leur est réservée, et qui les rend même parfois complètement inopérantes.

Enfin, il ne faut pas perdre de vue que l'apparition des hémorragies chez les hépatiques n'est sans doute pas conditionnée par les seules ano-

(*) Les hémorragies du type purpurique étudiées par Abrami, Bertrand-Fontaine, Lichtwitz et Fouquet relèvent, comme l'ont montré ces auteurs, d'une origine splénique. Elles sont en dehors des limites de cette revue.

malies de la prothrombine. La découverte récente de celles-ci éclaire vivement un côté de la diathèse hémorragique dans les maladies du foie. Mais le mécanisme de cette diathèse, qui est certainement complexe, n'en demeure pas moins en partie ignoré.

II. — HYPOCALCÉMIES

On connaît, depuis les travaux classiques d'Arthus et Pagès en 1890, et ceux de Hammarsten en 1896, le rôle du calcium dans la coagulation ; on sait, en particulier, que la présence de calcium ionisé est indispensable, comme l'a montré Sabbatani en 1902, à la transformation de la prothrombine en thrombine. Il était tentant de transporter chez le vivant les constatations ainsi établies *in vitro*, et l'on s'est demandé si les abaissements pathologiques du calcium sanguin ne pourraient pas entraîner des troubles de la coagulation et des hémorragies.

Weil (93 *b*), en 1906, avait décrit des cas d'hémophilie calciprive dans lesquels le retard de la coagulation paraissait dû à une faible teneur du plasma en calcium : l'addition de chlorure de calcium au sang prélevé ramenait à la normale le temps de coagulation. Mais un pareil fait est très rare ; il n'a pas été retrouvé par la suite dans l'hémophilie, ni par Sahli, ni par Morawitz et Lossen, ni par Weil (93 *c*). Un seul cas, tout à fait analogue aux précédents, a été rapporté par Hess (38) ; d'autre part, Carnot et Blamoutier (9) ont signalé l'action favorable des injections intraveineuses de chlorure de calcium sur les hémorragies des hémophiles.

Cependant, en regard de ces quelques faits positifs, on doit faire remarquer que les divers déficits calciques connus en clinique ne donnent lieu à aucune hémorragie. Bien plus, au cours des hypocalcémies les plus prononcées, celles de l'insuffisance parathyréoprive, non seulement aucune hémorragie ne survient, mais Ravdin, Riegel et Morrison (76) ont noté que le temps de coagulation était normal dans un cas où le chiffre de la calcémie était descendu à 46 milligrammes pour 1000. D'autre part, Ransmeier et McLean (75), étudiant la coagulation sanguine chez le chien, ont constaté que l'abaissement de calcémie nécessaire pour influer sur la coagulation est incompatible avec la vie de l'animal. Il semble donc que le taux du calcium ne puisse pas tomber assez bas, en pathologie, pour être susceptible de troubler le mécanisme de la coagulation, et ce chapitre des syndromes hémorragiques par hypocalcémie est seulement ouvert ici à titre d'attente.

III. — HÉMORRAGIES PAR DÉFAUT DE THROMBOPLASTINE

Le rôle joué par la thromboplastine dans la coagulation normale sera d'abord rappelé sommairement :

A. Rôle physiologique de la thromboplastine.

Hayem, dès 1882, avait montré l'action favorisante exercée par les plaquettes sur la coagulation. Les travaux ultérieurs ont établi que cette action appartient à une ou à plusieurs substances, largement répandues dans l'organisme, que l'on retrouve non seulement dans les plaquettes, mais dans divers organes et tissus. Ces substances thromboplastiques ont la propriété de transformer la prothrombine en thrombine active, en présence de calcium ionisé. On a rapproché cette action de celle d'une enzyme activante, d'où le nom de thrombokinase, qu'avait proposé Morawitz. A ce sujet, on peut rappeler que Northrop et Kunitz, Eagle et Harris (22) ont montré que la trypsine pure, cristallisée, a également le pouvoir d'activer la prothrombine : ce qui appuierait la conception de Morawitz. Néanmoins, il paraît plus prudent de s'en tenir au terme de substance thromboplastique, ou de thromboplastine, qui a l'avantage de ne pas préjuger d'un mécanisme d'action encore mal connu.

La thromboplastine est surtout abondante dans le cerveau, le poumon, le thymus ; elle semble ne pas exister à l'état libre et elle ne se trouve répandue que par une effraction des cellules. Dans le sang non contaminé par du suc tissulaire, elle provient uniquement des plaquettes ; sa libération est alors très lente. Cette lenteur, Quick l'illustre bien par l'exemple suivant : si l'on place dans un tube 1 centimètre cube de sang prélevé par ponction veineuse, on sait qu'il reste liquide pendant quatre à huit minutes ; tandis que, si l'on ajoute à une même quantité de sang une goutte d'une solution active de thromboplastine, la coagulation se produit en moins de vingt secondes. C'est le moment de rappeler, à ce propos, ce qui a été dit plus haut : le temps de coagulation classique mesure principalement la rapidité de libération de la thromboplastine. Il constitue l'épreuve fonctionnelle adéquate à l'étude des hémorragies par défaut de ce facteur.

B. La déficience en thromboplastine, source d'hémorragies.

Une affection hémorragipare unique vient se placer dans ce cadre : l'*hémophilie*. La classer

ainsi, c'est paraître trancher du même coup le problème ardu de sa pathogénie. En réalité, le sujet ne peut être abordé ici avec le développement qui conviendrait. Mais les faits qui vont être exposés semblent indiquer que la cause du retard de la coagulation dans l'hémophilie pourrait être une déficience en thromboplastine.

Étant donné que l'hypothèse d'un excès de substances anticoagulantes est généralement abandonnée, que, d'autre part, le fibrinogène a été reconnu normal à tous égards par Sahli et par Nolf dans le sang hémophilique, l'attention s'est portée sur les facteurs qui concourent à former la thrombine.

On a vu, dans le paragraphe précédent, que les recherches sur le rôle éventuel du calcium n'ont pas abouti à des résultats probants. Il reste donc à envisager l'état de la prothrombine et celui de la thromboplastine dans le plasma hémophilique.

Addis, en 1911, avait incriminé un défaut de prothrombine en se basant sur la méthode de précipitation par CO^2. Or, ainsi que Howell l'a fait remarquer, ce procédé d'extraction n'entraîne pas seulement la prothrombine, mais aussi le fibrinogène et la thromboplastine. D'ailleurs, il a été prouvé à maintes reprises et par des moyens différents que la teneur du sang hémophilique en prothrombine est normale. Ce fait fondamental ressort des recherches de Howell et Cekada (40) qui, en 1926, par la méthode à l'acétone, n'ont constaté aucune différence à cet égard entre le sang hémophilique et celui des sujets sains. Frank et Hartmann (30), en 1927, ont montré que la prothrombine du plasma hémophilique coagule une solution de fibrinogène aussi rapidement que la prothrombine du sang normal. Enfin, les méthodes actuelles de titrage de cette substance ont permis à Quick à Caroli et à ses collaborateurs, à Stewart et Rourke de procéder à des vérifications quantitatives : tous ces auteurs ont constaté que le taux de la prothrombine est normal dans l'hémophilie (*).

La possibilité d'un défaut de thromboplastine s'est trouvée appuyée, au contraire, par de nombreux travaux concordants. Cette notion n'est d'ailleurs pas nouvelle puisque c'est en 1905 que Sahli (79 *a*) l'a proposée. Il se basait sur ce fait que le sang d'un hémophile coagule rapidement lorsqu'on lui ajoute du plasma normal, même si ce dernier a été privé de sa prothrombine ; il en concluait que la substance apportée par le plasma normal et déficiente dans le sang pathologique doit être la thromboplastine. C'est pour avoir retrouvé un semblable effet *in vivo* que Weil (93 *a*, *b*) préconisa la sérothérapie ou l'hémothérapie, qui demeurent parmi les plus efficaces traitements des hémorragies hémophiliques.

(*) Depuis la rédaction de cet article, N. Fiessinger et H. Letard (*Soc. franç. hématol.*, 16 janvier 1941) ont apporté les résultats de leur expérience sur ce point et ont montré le rôle favorable de certaines poussées leucocytaires sur la coagulation des hémophiles.

Si, au lieu de chercher dans le plasma normal la substance correctrice, on s'adresse à des extraits d'organes ou de tissus, le même effet est encore obtenu. Morawitz et Lossen (60) signalèrent en 1908 que l'extrait de rein faisait coaguler le sang d'un hémophile avec une extraordinaire rapidité. Weil et Boyé (94), l'année suivante, confirmèrent et développèrent cette notion en éprouvant sur une série de plasmas hémophiliques des extraits d'organes divers, parmi lesquels ils retinrent l'extrait post-hypophysaire comme l'un des plus actifs. Kottmann et Lidsky (45) devaient faire la même constatation avec un extrait de foie ; Schlossmann (80), Mills (58), avec des extraits de tissus. Dans tous ces cas, il est évident qu'un même facteur coagulant intervient : la thromboplastine des tissus et des organes. Cependant, Quick a fait justement observer que les extraits employés sont presque toujours contaminés par la prothrombine ou la thrombine, et que, par conséquent, ces expériences ne sont pas entièrement satisfaisantes. Avec Stanley-Brown et Bancroft (73), cet auteur a mis au point une préparation de thromboplastine à partir du cerveau de lapin, préparation hautement active et pure de prothrombine. Or en ajoutant des quantités définies de cette, thromboplastine pure à du sang hémophilique et à du sang normal, il a vu les deux coaguler avec une égale rapidité.

Une telle démonstration ne paraît pas autoriser d'autre conclusion que celle de Quick (70 *a*) : « ce fait suggère que, dans l'hémophilie, la prothrombine est normale en quantité et en qualité, mais que la thromboplastine est déficiente ».

Abandonnant cet ordre de recherches effectuées au moyen d'extraits d'organes, on a cherché récemment à préciser le sens de l'expérience de Sahli, à déceler la nature de la substance active dont cette expérience démontre la présence dans le plasma normal. Patek et Stetson (68) Pohle et Taylor (69) ont établi que la substance en question peut être isolée par précipitation du plasma au moyen d'une acidification à un *p*H de 5,3 à 5,8. Il s'agit d'une protéine, la *globulin substance*, qui est associée étroitement à la prothrombine. Bendien et Van Crefeld (2), en Hollande, ont confirmé le fait et ont observé ce résultat remarquable : injectée par voie veineuse, cette globuline ramène à la normale le temps de coagulation de l'hémophile. Selon Howell (39 *d*), le nom de *globulin substance* serait d'ailleurs

impropre, car l'élément actif isolé du plasma par ces différents auteurs ne serait autre que la thromboplastine, celle-ci se trouvant simplement associée ici à la fraction globuline du plasma. S'il en est bien ainsi, ces derniers travaux concourent, eux aussi, à la démonstration d'un défaut de thromboplastine dans le sang hémophilique.

La conclusion indiquée par l'ensemble de ces faits, on ne peut mieux l'exprimer que Howell, quand il écrit sur ce sujet : « Il semble permis d'admettre que cette déficience en thromboplastine suffit à expliquer le retard de coagulation du sang hémophilique, puisque cette coagulation devient normale quand la déficience est supprimée par addition d'extraits de thromboplastine *in vitro*, ou, *in vivo*, par la transfusion de plasma ou de sang normal, et par l'injection intraveineuse de *globulin substance*. »

Il reste à trouver la raison de cette déficience du plasma hémophilique en thromboplastine.

C'est sur les plaquettes sanguines, source principale de la thromboplastine dans le plasma, que l'attention des auteurs s'est concentrée. On sait que le nombre des thrombocytes est normal dans l'hémophilie ; leur contenu l'est probablement aussi ; on a préparé des extraits de plaquettes et aucune différence n'est apparue entre les extraits d'origine hémophilique et ceux de provenance normale. Aussi, nombre d'auteurs ont-ils été amenés à envisager une désintégration anormalement lente des plaquettes dans l'hémophilie : Sahli (79 *b*), Minot et Lee (59), Wöhlisch (96 *a*), Howell et Cekada (40), Opitz et Zweig (66, 63) se sont accordés sur ce point. Une expérience de Opitz et Zweig est particulièrement significative à cet égard : si on laisse demeurer du sang hémophilique citraté en contact avec ses propres plaquettes et qu'on le recalcifie vingt-quatre heures plus tard, il coagule alors en un temps normal. Mais, si on le sépare des plaquettes, l'attente n'améliore nullement son temps de coagulation. Brinkhous (4) a confirmé le fait et l'a précisé en mesurant le temps de conversion de la prothrombine en thrombine : très allongé dans le plasma hémophilique, ce temps est ramené à la normale par une « incubation » de vingt-quatre heures du même plasma avec ses plaquettes ; il n'est pas modifié si les plaquettes sont retirées. Ceci démontre expressément le rôle joué par ces éléments figurés dans l'hémophilie : si on leur accorde du temps, ils libèrent un facteur thromboplastique en quantité suffisante pour convertir la prothrombine avec une rapidité normale.

Mais, si l'on cherche à pénétrer la cause de cette stabilité excessive des hématoblastes, on se trouve en présence de faits divergents. On peut se demander, en effet, si les plaquettes hémophiliques présentent elles-mêmes une résistance accrue, ou s'il n'existerait pas dans le plasma quelque facteur qui gouverne leur stabilité. A l'appui de cette deuxième hypothèse s'inscrit la constatation de Govaerts et Gratia (32) : les plaquettes hémophiliques, exagérément stables dans leur propre plasma, se désintègrent normalement dans du plasma non hémophilique. Mais c'est à une conclusion opposée qu'aboutit Fonio (29 *d*) en faisant l'expérience en sens inverse : des plaquettes normales, mises dans du plasma d'hémophile, se désintègrent comme d'habitude, alors que les plaquettes hémophiliques montrent une résistance accrue.

Il serait donc prématuré de vouloir résoudre le problème jusque dans son mécanisme intime, mais il paraît légitime de retenir en définitive qu'il existe dans l'hémophilie un défaut de thromboplastine dans le plasma, et que ce défaut semble être en rapport avec une lenteur excessive de la désintégration des plaquettes : ce qui pourrait représenter la tare héréditaire de cette maladie.

IV. — HÉMORRAGIES PAR DÉFICIENCE EN FIBRINOGÈNE

Le fait même de la coagulation consiste en la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble, c'est-à-dire dans le passage d'un protide particulier de l'état de sol (fibrinogène) à l'état de gel (fibrine). Il s'agit là d'un processus très général, celui de l'inversion des deux phases, dispersée et continue, d'un système colloïdal. A l'état de sol, la phase dispersée est solide, elle est représentée par les molécules protéiques du fibrinogène qui se trouvent en pseudo-solution dans le plasma. A l'état de gel, la phase dispersée, liquide, est comme emprisonnée dans la fine trame réticulaire solide de la fibrine qui constitue alors la phase continue.

Le fibrinogène joue le rôle le plus direct dans la coagulation : il en assure l'exécution, tandis qu'il n'appartient aux autres facteurs que de la préparer ou de la déclencher. Néanmoins, sa déficience ne semble pas entraîner des conséquences pathologiques aussi importantes que celle des agents préparateurs. Sa concentration dans le plasma, qui est normalement de 4 à 5 p. 1 000 d'après Lian, Sassier, Facquet et Frumusan (50), peut s'abaisser dans une large mesure sans influencer le temps de coagulation. Risak (78) a montré qu'il peut tomber au 1/10 de sa valeur normale sans provoquer de tendance hémorra-

gique. Lian et ses collaborateurs ont fait des constatations analogues.

Il y a lieu de considérer à ce sujet en pathologie deux ordres de faits : les fibrinopénies acquises et les déficiences congénitales en fibrinogène. Les premières, relativement modérées, provoquent rarement des troubles nets de la coagulation, alors que les déficiences congénitales peuvent être intégrales, entraînant alors une incoagulabilité complète du sang.

A. Fibrinopénies acquises.

Les expériences classiques de Doyon, Morel et Kareff, celles de Nolf ont établi que le foie est le principal organe producteur de fibrinogène, sinon le seul. Aussi est-ce au cours des affections hépatiques que l'on a surtout recherché l'existence de fibrinopénie. En se basant sur une série de dosages effectués dans diverses affections du foie, Lian et ses collaborateurs (50, 48) ont montré que la fibrinémie est diminuée de façon constante dans l'ictère catarrhal, les cirrhoses et surtout dans l'atrophie jaune aiguë du foie, alors qu'elle est normale dans le cancer du foie, normale ou augmentée dans les ictères par rétention. Ces auteurs voient surtout dans le dosage pondéral de la fibrinémie un procédé utile pour apprécier les altérations cellulaires du foie. Ainsi, ils ont trouvé dans l'hypofibrinémie tout autre chose qu'un test de la diathèse hémorragique chez les hépatiques.

Plus récemment, Lian, Frumusan et Sassier (49) ont repris, après Kugelmass, l'étude photométrique de la coagulation du plasma. Ils mesurent ainsi non seulement le temps global de coagulation, mais ils peuvent dégager la valeur absolue de la fibrine des courbes obtenues. Cette méthode a permis aux auteurs de déceler chez les hépatiques l'existence très fréquente de troubles de la coagulation, qui demeurent méconnus avec les procédés courants. Or ils soulignent le fait qu'il n'y a pas de rapport entre la durée de la coagulation et le taux de la fibrinémie. Dans un cas, notamment, où la fibrinémie était très basse, à 0,80 p. 1 000, le temps de coagulation était à peine supérieur à la normale. Les auteurs concluent que, dans le mécanisme complexe des troubles de la coagulation chez les hépatiques, le rôle du fibrinogène est restreint.

Il est utile de rappeler à ce propos les constatations, déjà signalées plus haut, de Smith, Warner et Brinkhous (82) : les lésions expérimentales du foie sont accompagnées d'une réduction massive de la prothrombine, qui est plus précoce et plus accentuée que celle de la fibrine. Ceci montre que, dans certaines hémorragies, le fibrinogène peut tomber à un niveau très bas et n'est pas seul responsable cependant du trouble hémorragipare, que la chute de la prothrombine contribue surtout à provoquer.

En dehors des altérations du foie, le taux du fibrinogène s'est montré déprimé dans des affections assez disparates, parmi lesquelles il faut mettre à part les cas où la fibrinopénie coexistait avec une atteinte de la moelle osseuse. C'est ce que Risak (78) a observé dans un cas de myélosarcome ; Jurgens et Trautwine (41), au cours de la généralisation osseuse métastatique d'un cancer de la prostate : dans cette observation où le foie était intact, mais où la moelle osseuse avait subi une destruction très étendue, le sang était devenu totalement incoagulable par absence de fibrinogène. Opitz et Silbermann (65) ont observé un fait anatomo-clinique analogue, au cours d'une tuberculose généralisée.

B. Déficiences congénitales en fibrinogène.

Il s'agit là de faits très exceptionnels, dont il ne semble exister à ce jour que quatre observations : celles de Rabbe et Salamon (74), en 1921, de Opitz et Frei (64), en 1922, de Macfarlane (54), en 1938, et de Schönholzer (81), en 1939. Tous ces cas, étroitement comparables, comportaient une absence totale de fibrinogène dans le plasma avec incoagulabilité complète du sang ; aucune trace de fibrine n'était décelable par les divers tests employés, en particulier dans le cas de Schönholzer. Ceci est suffisant pour distinguer ces faits de l'hémophilie ; dans cette affection, en effet, aucun facteur de la coagulation n'est totalement déficient, et le sang hémophilique finit toujours par former un caillot. La survie, dans ces déficiences totales en fibrinogène, est surprenante étant donné le degré de la tare sanguine : deux des enfants observés ont atteint l'âge de huit ans (Rabbe, Marcfarlane), et l'un, l'âge de quatorze ans (Schönholzer). Ce dernier était un garçon qui avait présenté de nombreux accidents : hémorragie ombilicale pendant douze jours à la naissance, hématomes divers, saignements prolongés lors d'avulsions dentaires, hémothorax spontané ; il mourut d'une hémorragie intracranienne. Mais, dans les autres cas, il y avait eu peu d'accidents hémorragiques, et il est remarquable qu'une incoagulabilité totale du sang soit compatible avec une existence de quelques années sans s'extérioriser par des troubles évidents.

La tare héréditaire est difficile à préciser d'après un aussi petit nombre d'observations. Une sœur du malade de Schönholzer est morte d'hémor-

ragie ombilicale en naissant. Dans deux des quatre cas, la consanguinité des parents a été relevée.

V. — HÉMORRAGIES PAR EXCÈS DE SUBSTANCES ANTICOAGULANTES

En fait, on n'a guère décrit jusqu'à présent beaucoup de troubles cliniques causés par l'excès de substances anticoagulantes dans le sang. Mais il n'est pas interdit de prévoir que le perfectionnement des investigations permettra de classer dans ce groupe des syndromes cliniques analogues à celui dont Lozner, Joliffe et Taylor (53) viennent de rapporter une observation.

D'ailleurs, il règne encore quelque incertitude sur les propriétés et la nature des substances anticoagulantes dans l'organisme normal. L'état de nos connaissances sur ce sujet peut être résumé ainsi : il semble exister deux principes anticoagulants, l'antithrombine et l'héparine. Quick (70 *g*) a montré que l'antithrombine est soit la sérum-albumine elle-même, soit une substance étroitement liée à cette protéine. Elle neutralise la thrombine dans des conditions très spéciales, c'est-à-dire lorsque la conversion du fibrinogène en fibrine est accomplie, et à ce moment seulement. L'antithrombine n'entrerait ainsi en action qu'en l'absence de fibrinogène, c'est-à-dire dans le sérum, une fois le caillot formé : elle ne paraîtrait donc pas pouvoir troubler à elle seule le processus de la coagulation.

A cet égard, l'héparine a une tout autre importance. Delezenne (19), Carnot (8) ont observé que, dans le choc peptonique, le sang est rendu incoagulable par une substance d'origine hépatique. C'est Howell (39 *a*) qui isola le premier, dans le foie du chien, ce principe anticoagulant, auquel il donna le nom d'héparine ; il montra que celle-ci se comporte comme une antiprothrombine. Quick (70 *d*) admet aussi cette vue, mais il spécifie que l'héparine agit en exaltant l'activité antithrombique de la sérum-albumine. Quoi qu'il en soit, elle est un facteur inhibiteur puissant capable de maintenir le sang incoagulable.

En matière d'expérimentation, les données établies par Delezenne et par Carnot ont été amplement confirmées par la suite. King (43), en 1921, Howell (39 *a*), en 1924, Zunz et La Barre (99), en 1925, ont également attribué à la présence d'héparine l'incoagulabilité sanguine du choc peptonique. Quick, en employant une méthode personnelle de titrage de l'héparine dans le plasma (70 *b*), a fourni à ce fait une confirmation quantitative ; il a trouvé, cinq minutes après l'injection de peptone, l'équivalent de 1 milligramme d'héparine dans 100 centimètres cubes de sang (70 *c*). Enfin, Eagle, Johnson et Ravdin (23) ont fait des constatations du même ordre au cours du choc anaphylactique.

Pour transporter dans le domaine de la clinique ces données expérimentales, on manque encore de documents. On peut cependant prévoir que, chez les sujets en état de choc, les examens appropriés décèleront vraisemblablement la présence d'héparine. Or, si l'apparition d'hémorragies ne fait guère partie du tableau du choc anaphylactique, on voit les conséquences pratiques que comporterait l'existence d'héparine en excès si elle était démontrée au cours du choc traumatique.

D'autre part, il existe une observation clinique, due à Lozner, Joliffe et Taylor (53), qui concerne une diathèse hémorragique provoquée par la présence d'une substance anticoagulante dans le sang. Chez un homme de couleur, âgé de soixante et un ans, atteint de lymphadénie tuberculeuse, des hémorragies répétées firent constater un retard de la coagulation atteignant quatre-vingt-dix minutes. La prothrombine, le calcium, le fibrinogène étaient normaux. Le sang de ce sujet différait profondément du sang hémophilique par les caractères suivants : son temps de coagulation n'était pas modifié par la transfusion *in vivo*, ni par l'addition de plasma normal *in vitro* ; par contre, le plasma du patient, ajouté à du sang normal, en retardait la coagulation (de sept à quarante-deux minutes). Le principe anticoagulant ainsi décelé n'avait pas les caractères de l'héparine, car l'épreuve de Chargaff, au moyen de l'addition de protamine, ne le faisait pas disparaître ; thermostabile, non diffusible, non ultrafiltrable, il semblait analogue à l'antithrombine de Howell.

Une telle observation, profondément significative, demeure jusqu'à présent unique. Mais elle suffit à montrer que le cadre clinique des hémorragies par présence dans le sang de substance anticoagulante méritait d'être mis en place : d'autres faits analogues viendront sans doute le remplir.

***

Cette revue des anomalies de la coagulation permet de mesurer les progrès accomplis en quelques années, grâce aux travaux danois et américains, dans la connaissance des affections hémorragiques. Il y a peu de temps encore, celles-ci étaient départagées seulement en deux groupes : les altérations vasculo-sanguines du type purpurique, d'une part, et les troubles de la coagulation, d'autre part. Tout ce qui n'appartenait

pas au premier groupe était souvent englobé indistinctement sous le nom d'états hémophiliques. Or l'exploration analytique des divers facteurs coagulants a amené un véritable démembrement de ces troubles de la coagulation. Depuis que l'on dispose de procédés pratiques de contrôle et de titrage, les théories de la coagulation ont fourni, en se concrétisant, d'immédiates applications à la pathologie. A chaque phase du processus de la formation du caillot s'est trouvé correspondre une anomalie clinique. C'est là le principe de la classification nouvelle, essentiellement physiologique, proposée par Quick. Tous les défauts actuellement connus de la coagulation y trouvent une place rationnelle ; le progrès de nos connaissances peut entraîner un jour le développement de ce classement par adjonction de ramifications nouvelles ; mais il ne semble pas qu'il doive exiger la revision de ses lignes fondamentales.

Bibliographie.

1. ALMQUIST (H.-J.) et STOCKSTAD (E.-L.-R.), a. *J. Biol. Chem.*, **111**, 105, 1935 ; b. *Nature*, **136**, 31, 1935 ; c. *J. Nutr.*, **12**, 329, 1936 ; *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*, **38**, 336, 1938.
2. BENDIEN (W.-M.) et VAN CREFELD (S.), *Acta Brev. Neerland.*, **5**, 135, 1935 ; **7**, 2, 83, 1937 ; **8**, 136, 1938.
3. BLOCH (M.), *Thèse Doctorat en méd.*, Paris, 1914.
4. BRINKHOUS (K.-M.), *Am. J. Med. Sc.*, **198**, 509, 1939.
5. BRINKHOUS (K.-M.), SMITH (H.-P.) et WARNER (E.-D.), a. *Am. J. Med. Sc.*, **193**, 475, 1937 ; b. *Ibid.*, **196**, 50, 1938.
6. BUTT (H.-R.), *J. A. M. A.*, **113**, 2223, 1939.
7. BUTT (H.-R.), SNELL (A.-M.) et OSTERBERG (A.-E.), *Proc. Staff Meet., Mayo Clin.*, **13**, 74, 1938 ; **13**, 753, 1938 ; **14**, 497, 1939.
8. CARNOT (P.), *XIIIe Congrès de méd.*, Paris, 1 12.
9. CARNOT (P.) et BLAMOUTIER, *Paris méd.*, **14**, 467, 1924.
10. CAROLI (J.), *Thèse Doctorat en méd.*, Paris, 1931.
11. CAROLI (J.), LAVERGNE (H.), LAVERGNE (B.) et BOSE, *Paris méd.*, **29**, 75, 1939.
12. CLARK Jr (R.-L.), DIXON (C.-F.), BUTT (H.-R.) et SNELL (A.-M.), *Proc. Staff Meet., Mayo Clin.*, **14**, 407, 1939.
13. COHN (R.-T.) et SCHMIDT (C.-L.-A.), *Proc. Soc. exper. Biol. and Med.*, **41**, 443, 1939.
14. DAM (H.) et GLAVIND (J.), a. *Acta Med. Scandinav.*, **96**, 108, 1938 ; b. *Lancet*, **1**, 720, 1938.
15. DAM (H.) et SCHÖNHEYDER (F.), a. *Biochem. J.*, **28**, 1355, 1934 ; **30**, 897, 1936 ; b. *Nature*, **133**, 909, 1934.
16. DAM (H.), SCHÖNHEYDER (F.) et TAGE-HANSEN (R.), *Biochem. J.*, **30**, 1075, 1936.
17. DAM (H.), TAGE-HANSEN (E.) et PLUM (P.), *Ugeskrift f. Laeger*, **31**, 896, 1939.
18. DECOURT (J.), GUILLAUMIN (C.-O.), VERNE (J.-M.) et TARDIEU (G.), *Bull. et Mém. Soc. méd. hôp. Paris*, **55**, 981, 1939.
19. DELEZENNE (C.), *C. R. Soc. de biol.*, **49**, 228, 1897.
20. DOYON (M.), *J. Physiol. et Pathol. génér.*, **7**, 639, 1905.
21. EAGLE (H.), *Medicine*, **16**, 95, 1937.
22. EAGLE (H.) et HARRIS (T.-N.), *J. Gen. Physiol.*, **20**, 543, 1937.
23. EAGLE (H.), JOHNSTON (C.-G.) et RAVDIN (I.-S.), *Bull. Johns-Hopkins Hosp.*, **60**, 428, 1937.
24. ENGEL (R.), *Med. Welt.*, **13**, 120, 1939.
25. FERGUSON (J.-H.), *Am. J. Physiol.*, **126**, 669, 1939.
26. FERGUSON (L.-K.) et CALDER Jr (D.-C.), *Am. J. Digestiv. Dis.*, **6**, 722, 1939.
27. FIESSINGER (N.), *Le Sang*, **6**, 906, 1932.
28. FISCHER (A.), *Arch. f. ges. Physiol.*, **225**, 737, 1930.
29. FONIO (A.), a. *Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir.*, **28**, 313, 1914 ; b. *Ztschr. f. klin. Med.*, **89**, 77, 1920 ; c. *Schweiz med. Wchnschr.*, **51**, 202, 1922 ; d. *Ztschr. f. klin. Med.*, **119**, 687, 1932.
30. FRANK (E.) et HARTMANN (E.), *Klin. Wchnschr.*, **6**, 435, 1927.
31. FULD (E.), *Hofmeisters Beitr. chem. Physiol. u. Path.*, **2**, 514, 1902.
32. GOVAERTS (P.) et GRATIA (A.), *Rev. belge Sc. méd.*, **3**, 689, 1931.
33. GREAVES (J.-D.), *Am. J. Physiol.*, **125**, 429, 1939.
34. GREAVES (J.-D.) et SCHMIDT (C.-L.-A.), *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*, **37**, 43, 1937.
35. HAWKINS (W.-B.) et BRINKHOUS (K.-M.), *J. exp. Med.*, **63**, 795, 1936.
36. HAWKINS (W.-B.) et WHIPPLE (G.-H.), *J. exp. Med.*, **72**, 599, 1935.
37. HELLMAN (L.) et SHETTLES (L.), *Bull. Johns-Hopkins Hosp.*, **65**, 138, 419, 1939.
38. HESS (F.-A.), *Arch. Int. Med.*, **17**, 203, 1916.
39. HOWELL (W.-H.), a. *Amer. J. Physiol.*, **26**, 453, 1910 ; **47**, 328, 1918 ; **71**, 553, 1924 ; b. *Arch. Int. Med.*, **13**, 76, 1914 ; c. *Physiol. Rev.*, **15**, 435, 1935 ; d. *Bull. New-York Acad. Med.*, **15**, 3, 1939.
40. HOWELL (W.-H.) et CEKADA (E.-B.), *Am. J. Physiol.*, **78**, 500, 1926.
41. JURGENS (R.) et TRAUTWINE (H.), *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, **169**, 28, 1930.
42. KARK (R.) et LOZNER (E.-G.), *Lancet*, **2**, 1162, 1939.
43. KING (J.-L.), *Am. J. Physiol.*, **57**, 444, 1921.
44. KOLLER (F.) et WUHRMANN (F.), *Klin. Wchnschr.*, **18**, 1058, 1939.
45. KOTTMANN (K.) et LIDSKY (A.), *Munch. med. Wchnschr.*, **57**, 13, 1910.
46. KUGELMASS (I.-N.), *J. Am. Med. A.*, **102**, 204, 287, 1934.
47. LAVERGNE (B.), *Thèse Doct. méd.*, Bordeaux, 1940.
48. LIAN (C.), FACQUET (J.), SASSIER et SCHAPIRA, *Bull. et Mém. Soc. méd. hôp. Paris*, **55**, 963, 1939.
49. LIAN (C.), FRUMUSAN (P.), et SASSIER, *Le Sang*, **13**, 817, 1939.
50. LIAN (C.), SASSIER, FACQUET (J.) et FRUMU-

SAN (P.), *Bull. et Mém. Soc. méd. hôp. Paris*, **52**, 603, 1936.
51. LEREBOULLET (J.), *Paris méd.*, **40**, 241, 1940.
52. LORD (J.-W.), et PASTORE (J.-B.), *J. A. M. A.*, **113**, 2231, 1939.
53. LOZNER (E.-L.), JOLIFFE (L.-S.) et TAYLOR (F.- H.-L.), *Am. J. Med. Sc.*, **199**, 318, 1940.
54. MACFARLANE (R.-G.), *Lancet*, **1**, 309, 1938.
55. MARTIN (C.-J.), *J. Physiol.*, **32**, 207, 1905.
56. MEUNIER (P.), *C. R. Acad. sc.*, **211**, 668, 1940.
57. MEUNIER (P.), HINGLAIS (H.), BOVET (D.) et DREYFUS (A.), *C. R. Acad. sc.*, **210**, 454, 1940.
58. MILLS (C.-A.), *Am. J. Physiol.*, **76**, 632, 1926.
59. MINOT (G.-R.) et LEE (R.-I.), *Arch. Int. Med.*, **18**, 474, 1916.
60. MORAWITZ (P.) et LOSSEN (J.), *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, **94**, 110, 1908.
61. OLSON (P.-F.), *J. Iowa Med. Soc.*, **29**, 103, 1939.
62. ONKELINX (J.), *Progrès méd.*, **67**, 1371, 1939.
63. OPITZ (H.), *Ergebn. d. inn. Med.*, **29**, 628, 1928.
64. OPITZ (H.) et FREI (M.), *Jahrb. f. Kinderh.*, **94**, 374, 1921.
65. OPITZ (H.) et SILBERMANN (M.), *Klin. Wchnschr.*, **2**, 1443, 1923.
66. OPITZ (H.) et ZWEIG (H.), *Jahrb. f. Kinderh*, **107**, 155, 1925.
67. OWEN (C.-A.), HOFFMANN (G.-R.), ZIFFREN (S.-E.) et SMITH (H.-P.), *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*, **41**, 181, 1939.
68. PATEK Jr (A.-L.) et STETSON (R.-P.), *J. Clin. Invest.*, **15**, 531, 1936 ; **16**, 113, 1937.
69. POHLE (F.-J.) et TAYLOR (F.-H.-L.), *J. Clin. Invest.*, **16**, 741, 1937.
70. QUICK (A.-J.), a. *J. Biol. Chem.*, **109**, LXXIII, 1935 ; b. *Am. J. Physiol.*, **115**, 317, 1936 ; c. *Ibid.*, **116**, 535, 1936 ; d. *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*, **35**, 391, 1936 ; e. *Am. J. Physiol.*, **118**, 260, 1937 ; f. *J. A. M. A.*, **110**, 1658, 1938 ; g. *Am. J. Physiol.*, **123**, 712, 1938 ; h. *Am. J. Med. Sc.*, **199**, 118, 1940.
71. QUICK (A.-J.) et GROSSMANN (A.-M.), a. *Proc Soc. exp. Biol. and Med.*, **40**, 647, 1939 ; **41**, 227, 1939 ; b. *Am. J. Med. Sc.*, **199**, 1, 1940.
72. QUICK (A.-J.) et LEU (M.), *J. Biol. Chem.*, **119**, LXXXI, 1937.
73. QUICK (A.-J.), STANLEY-BROWN (M.) et BANCROFT (F.-W.), *Am. J. Med. Sc.*, **190**, 501, 1935.
74. RABBE (F.) et SALAMON (E.), *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, **132**, 240, 1920.
75. RANSMEIER (J.-C.) et MCLEAN (F.-C.), *Am. J. Physiol.*, **121**, 487, 1938.
76. RAVDIN (I.-S.), RIEGEL (C.) et MORRISSON (J.-L.), *Ann. Surg.*, **91**, 801, 1930.
77. RHOADS (J.-E.) et PANZER (L.-M.), *J. A. M. A.*, **112**, 309, 1939.
78. RISAK (E.), *Ztschr. f. klin. Med.*, **128**, 605, 1935.
79. SAHLI (H.), a. *Ztschr. f. klin. Med.*, **56**, 264, 1905 ; b. *Ibid.*, **99**, 518, 1910.
80. SCHLOSSMANN (H.), *Brun's Beitr. z. klin. Chir.*, **79**, 503, 1922.
81. SCHÖNHOLZER (G.), *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, **184**, 496, 1939.
82. SMITH (H.-P.), WARNER (E.-D.) et BRINKHOUS (K.-M.), *J. exp. Med.*, **66**, 801, 1937.
83. SNELL (A.-M.), a. *J. A. M. A.*, **112**, 1457, 1939 ; b. *Proc. Staff Meet., Mayo Clin.*, **13**, 65, 1938.
84. SNELL (A.-M.) et BUTT (H.-R.), *J. A. M. A.*, **113**, 2056, 1939.
85. SNELL (A.-M.), BUTT (H.-R.) et OSTERBERG (A.-E.), *Am. J. Digest. Dis.*, **5**, 590, 1938.
86. STEWART (J.-D.), *Ann. Surg.*, **149**, 588, 1939.
87. STEWART (J.-D.) et ROURKE (G.-M.), a. *New England J. Med.*, **221**, 403, 1939 ; b. *J. A. M. A.*, **113**, 2223, 1939.
88. WADDELL Jr (W.-W.), GUERRY (D.), BRAY (W.-E.) et KELLEY (O.-R.), *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*, **40**, 432, 1939.
89. VAN VYVE (A.), *C. R. Soc. de biol.*, **134**, 259, 1940.
90. WARNER (E.-D.), *J. exp. Med.*, **68**, 831, 1938.
91. WARNER (E.-D.), BRINKHOUS (K.-M.) et SMITH (H.-P.), a. *Am. J. Physiol.*, **114**, 667, 1936 ; b. *Proc. Soc. exper. Biol. and Med.*, **37**, 628, 1938.
92. WARREN (R.) et RHOADS (J.-E.), *Am. J. Med. Sc.*, **198**, 193, 1939.
93. WEIL (P.-E.), a. *Presse méd.*, 673, 1905 ; b. *Bull. et Mém. Soc. méd. hôp. Paris*, **23**, 1001, 1046, 1906 ; c. *Le Sang*, **6**, 336, 1932.
94. WEIL (P.-E.) et BOYÉ (G.), *C. R. Soc. de biol.*, **67**, 454, 1909.
95. WILSON (S.-J.), *Proc. Soc. exper. Biol. and Med.*, **44**, 559, 1939.
96. WÖHLISCH (E.), a. *Ztschr. f. d. ges. exp. Med.*, **36**, 3, 1923 ; b. *Ergebn d. Physiol.*, **28**, 443, 1929.
97. ZIFFREN (S.-E.), OWEN (C.-A.), HOFFMANN (G.-R.) et SMITH (H.-P.), *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*, **40**, 595, 1939.
98. ZUNZ (E.), *Traité de Physiol. Roger et Binet*, t. VII, Paris, 1934.
99. ZUNZ (E.) et LA BARRE, *Arch. internat. de physiol.*, **25**, 221, 1925.

AFFECTIONS OCULAIRES ET RESTRICTIONS

PAR

le Dr Armand MERCIER

Professeur de Clinique ophtalmologique
à l'École de médecine de Tours.

Dans les années qui suivirent la guerre mondiale, M. le Dr Pauchet avait, en un article qui fit sensation, rapporté la recrudescence des tumeurs malignes, constatée par tous les chirurgiens, au déséquilibre physio-pathologique engendré par quatre années de souffrances et d'angoisse. L'influence du moral sur le physique aurait été à la base des bouleversements cellulaires observés aussi bien chez ceux qui avaient vécu près de la ligne de feu que chez les paisibles citadins de l'arrière qui, s'ils n'avaient

pas à redouter alors les bombardements aériens, tremblaient pour les leurs qui étaient au front.

Il est trop tôt pour pouvoir vérifier, puisque les circonstances, hélas! nous le permettent, le bien-fondé de l'hypothèse de Pauchet, mais nous croyons utile de préciser, dès à présent, l'influence que les conditions anormales d'existence de nos compatriotes ont eue, après sept mois d'armistice et de blocus, sur l'évolution des affections et des traumatismes oculaires.

En laissant délibérément de côté le facteur psychique auquel Pauchet accordait une influence prépondérante, retenons comme causes principales venant amoindrir la résistance de l'organisme les restrictions alimentaires et l'insuffisance de chauffage. Quel que soit son âge, tout Français souffre actuellement de la pénurie de certaines denrées (lait, sucre, matières grasses, fruits, légumes frais). En passant sous silence la réduction de la ration de viande habituellement consommée et en ne parlant pas de ceux, trop nombreux, qui ne peuvent manger à leur faim, on peut affirmer que la population tout entière est condamnée à un régime nutritif carencé aboutissant plus ou moins rapidement à un degré variable d'avitaminose. L'insuffisance ou même le manque total de combustible, particulièrement pénibles lors d'un hiver rigoureux, font cruellement souffrir des organismes déjà débilités par les restrictions alimentaires et réduisent encore leur potentiel de défense.

Quelques exemples suffiront à démontrer l'influence du terrain créé par ces deux facteurs.

Si le nombre des kératites et des kérato-conjonctivites phlycténulaires qui se présentent à la consultation ophtalmologique de l'asile Gatien de Clocheville (hôpital municipal d'enfants) ne semble pas avoir subi d'augmentation notable par rapport aux autres années, on constate que cette affection, qui se manifeste le plus souvent chez des enfants débiles, lymphatiques, hypoalimentés ou pré-bacillaires, revêt actuellement une forme récidivante plus fréquente encore que de coutume. Certes, les rechutes sont la règle dans cette maladie, mais, plus encore qu'en temps de paix, alors que les enfants hospitalisés guérissent rapidement, ceux qui sont soignés à domicile ne s'améliorent guère, et, si l'un des petits malades en traitement à l'hôpital quitte le service avant guérison complète, nous sommes certains de le voir revenir huit jours après, en pleine rechute. L'explication est fort simple : à l'hôpital, l'enfant mange à sa faim et est chauffé. Une fois dans sa famille, même en y recevant les mêmes soins, l'insuffisance de nourriture et le froid entravent sa guérison.

Chez les adultes, nous avons pu constater une recrudescence de fréquence des kératites marginales, souvent liées à un mauvais état des voies lacrymales. On sait quelle est l'influence du froid sur toutes les affections inflammatoires de l'appareil excréteur des larmes. Dans ces cas, cependant, l'adjonction au traitement classique local d'une thérapeutique générale à base de vitamines a accéléré de façon considérable la guérison et démontré ainsi qu'à l'influence du froid s'ajoutait également celle des restrictions alimentaires. Beaucoup de gens âgés, atteints de cataractes en évolution, qui suivaient depuis de longs mois un traitement iodo-calcique sous forme de bains oculaires, de collyres ou de pommades, et dont l'acuité visuelle demeurait stationnaire, ont vu, depuis six mois, leurs cataractes progresser rapidement en dépit du traitement qu'ils continuaient de suivre dans les mêmes conditions. Là encore, alors que les lésions semblaient stabilisées et que le traitement n'était poursuivi que par prudence, la subite aggravation de l'opacification cristallinienne ne peut être expliquée que par une défaillance de la résistance du terrain, défaillance conditionnée par les deux causes déjà mentionnées. Ajoutons enfin que, chez les sujets atteints de cataractes mûres et opérables, la proportion d'anesthésies ou d'hypoesthésies cornéennes, beaucoup plus fréquentes que par le passé, nous apparaît comme une nouvelle manifestation de l'atteinte profonde de l'organisme par les conditions anormales de la vie actuelle.

Je ne ferai que mentionner au passage le déclenchement de crises plus fréquentes et plus aiguës chez les sujets atteints d'iritis rhumatismale, dont on connaît la sensibilité à l'action du froid ; les troubles circulatoires des hypertendus astreints par les circonstances à circuler à bicyclette par une température rigoureuse et qui se manifestent, du côté des organes visuels, par des accidents d'importance

variable allant de l'ecchymose sous-conjonctivale aux hémorragies rétiniennes ; les poussées d'hypertension oculaire provoquées chez les glaucomateux par les émotions des alertes aériennes ; les difficultés auxquelles se heurtent certains diabétiques pour suivre leur régime alimentaire, ce qui nuit grandement à l'efficacité de leur traitement.

Si nous envisageons maintenant les lésions traumatiques de l'appareil oculaire, une première constatation s'impose : la fréquence plus grande des accidents par rapport au nombre de travailleurs. Le froid en est évidemment la cause. Travaillant dans des ateliers non chauffés par suite du manque de charbon, les ouvriers, dont les mains sont froides et souvent boursouflées d'engelures, deviennent maladroits et se trouvent, de ce fait, beaucoup plus exposés aux accidents. D'autre part, les lésions traumatiques ainsi occasionnées se cicatrisent beaucoup plus lentement et ont une tendance nettement accrue à l'infection. Tel ulcère traumatique de la cornée, dont un traitement précoce aurait permis la guérison rapide sans complications, se transforme, bien que soumis à la même thérapeutique, en un ulcère infecté avec hypopyon et abcès de la cornée. Là encore, l'influence des restrictions alimentaires et du froid explique la défaillance du terrain, qui se défend mal contre les germes pathogènes qu'il eût pu neutraliser sans peine en temps normal.

Ce rapide exposé d'une situation qui ne fera qu'aller en s'aggravant si le ravitaillement ne s'améliore pas et si le printemps tarde à apparaître impose à l'oculiste deux devoirs très nets :

1° Hospitaliser nombre de malades ou de blessés qui auraient pu, dans des conditions normales d'existence, obtenir la guérison en se soignant à domicile, mais qui, à égalité de traitement, bénéficieront à l'hôpital d'une nourriture plus régulière, sinon plus abondante, et surtout d'une chaleur inconnue chez les particuliers ;

2° Adjoindre à la plupart des traitements oculaires classiques une thérapeutique vitaminée destinée à compenser les carences alimentaires dont l'influence se manifeste dans l'évolution de la majorité des affections inflammatoires ou traumatiques.

Ces précautions pourront suffire, le plus souvent, à compenser la déficience du terrain... tant que nous aurons à notre disposition les médicaments nécessaires. Mais ceci est un autre problème qu'il nous faut souhaiter de ne pas avoir un jour à résoudre.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Les réactions de Wassermann et de Kahn dans la mononucléose infectieuse.

Déjà plusieurs observateurs ont constaté la positivité des réactions sérologiques de la syphilis dans la mononucléose infectieuse ; dès 1930, ce fait était noté par Löhe et Rosenfield dans un cas d'angine à monocytes.

J.-F. SADUSK (*The Journ. of the Americ. med. Assoc.*, 29 avril 1939) rapporte un cas de mononucléose infectieuse typique tant au point de vue clinique qu'au point de vue hématologique, dont la seule particularité était l'existence d'une éruption morbilliforme assez pâle qui fit, avant l'examen hématologique, penser à la rubéole et aurait pu, devant la constatation d'une réaction de Kahn et d'une réaction de Wassermann positive, être confondue avec une éruption syphilitique secondaire ; seule l'étude hématologique permit d'éviter cette confusion et le traitement antisyphilitique intraveineux immédiat qui en eût été la conséquence. Cette malade présentait, en effet, non seulement une importante mononucléose, mais encore un taux important d'anticorps hétérophiles : les globules de mouton étaient en effet agglutinés au taux de 1/4096, ce qui représente un taux plus élevé que le taux usuel. La réaction de Wasserman était fortement positive avec l'antigène cholestériné, négative avec l'antigène alcoolique ; la réaction de Kahn était également fortement positive. Au cours de l'évolution de la maladie, ces réactions devinrent progressivement négatives ; au bout d'un mois et demi environ, elles étaient négatives, alors que les anticorps hétérophiles persistaient encore au taux de 1/512.

L'auteur, s'appuyant sur plusieurs observations analogues, remarque le peu de parallélisme qui existe entre la réaction de Wasserman et le taux des anticorps hétérophiles, et montre combien il est difficile d'expliquer ces fausses réactions de Wassermann ; elles ne sont pas modifiées par l'élimination partielle des anticorps hétérophiles. Leur fréquence est d'ailleurs variable, allant de 60 p. 100 à 16 p. 100 ; l'auteur, sur un total de 46 cas de mononucléose infectieuse, ne trouve que 8 p. 100, mais pense que ce pourcentage est peut-être inférieur à la réalité. Quel que soit le mécanisme de ces fausses réactions, il s'agit en tout cas d'une importante cause d'erreur qui mérite d'être soulignée.

JEAN LEREBOULLET.

Le Gérant : Dr ANDRÉ ROUX-DESSARPS. 5193-39. — Imprimé en France, à l'Imprimerie CRÉTÉ, CORBEIL.

ACTION ANTIANAPHYLACTIQUE *IN VITRO* DES EAUX MINÉRALES

(Étude expérimentale sur l'utérus de cobaye sensibilisée)

PAR

Maurice CHIRAY,
L. JUSTIN-BESANÇON, Charles DEBRAY,
Madeleine et Maurice LACOUR

Le pouvoir protecteur des eaux minérales contre le choc anaphylactique a fait l'objet de nombreuses recherches. Billard, le premier, observant l'action des cures thermales dans les états de sensibilisation, émit l'hypothèse que les eaux minérales peuvent supprimer les chocs anaphylactiques et entreprit de le démontrer expérimentalement. Soumettant des cobayes sensibilisés à des injections d'eaux de Royat, il prouva, en 1912, que ces sources atténuent ou suppriment le choc provoqué par l'injection déchaînante de sérum sanguin. Cette méthode a été adoptée par de nombreux auteurs et appliquée successivement dans des recherches expérimentales à Vichy, La Bourboule, Le Mont-Dore, Luxeuil, Thonon, Aix-les-Bains, Brides, Cauterets, Bourbonne, Saint-Amand et Spa.

A l'époque où Billard commença ses premières recherches, seule l'expérience princeps de Richet sur l'animal vivant était couramment reproduite en pathologie expérimentale, et les beaux travaux de Schultz (1909) (1), puis de Dale (1912) (2) n'étaient que peu connus en France. Ces deux physiologistes eurent le mérite de montrer que le choc anaphylactique peut être étudié sur les organes isolés et objectivèrent le phénomène suivant auquel leur nom est resté attaché. L'intestin et l'utérus d'un cobaye sensibilisé depuis trois semaines au sérum de cheval se contractent violemment si l'on ajoute un peu de ce sérum au liquide dans lequel ils baignent. Cette découverte constituait un remarquable progrès dans l'étude des états de sensibilisation, car, à l'observation du comportement de l'animal, observation souvent entachée d'imprécision et d'erreur, se trouvait substituée une méthode graphique simple et indiscutable.

Nous avons pensé que l'hydrologie expérimentale peut bénéficier de ce progrès et c'est pourquoi nous l'y avons introduit. D'ailleurs, cette recherche est la suite logique de nos travaux sur l'action antihistaminique exercée *in vitro* par les eaux minérales (3 et 4). On ne saurait, en effet, mettre en doute la similitude et, peut-être même, parfois, l'identité existant entre le choc histaminique et le choc anaphylactique. Les résultats que nous avons obtenus apportent une contribution certaine à la solution du problème posé par l'action antianaphylactique des eaux minérales.

Pour démontrer *in vitro* cette action antianaphylactique, nous avons adopté la technique suivante. Le réactif biologique employé est l'utérus de cobaye. Un lot de femelles vierges est sensibilisé au sérum de cheval à raison de un centimètre cube de sérum par animal en injection sous-cutanée. Trois semaines plus tard, sacrifiant une de ces femelles, on prélève chez elle la corne utérine, qui est fixée sur un myographe de Gautrelet et immergée dans du liquide de Tyrode glucosé, oxygéné et chauffé à 37°. Après une attente de quelques minutes, temps nécessaire pour obtenir un relâchement musculaire total, on commence l'expérience. Il est alors facile de constater que l'utérus isolé de ce cobaye sensibilisé répond à l'addition de 2 centimètres cubes de sérum par une contraction intense et prolongée, et qu'on réalise ainsi un véritable spasme de la corne utérine plus violent, s'il est possible, que celui obtenu par de fortes doses d'extrait post-hypophysaire. L'utérus ainsi tétanisé ne reprend son tonus initial que très lentement et après un ou plusieurs lavages.

Dans nos expériences deux difficultés attirèrent notre attention. Ce fut tout d'abord le fait que la plupart des eaux minérales déterminent l'apparition d'un phénomène très curieux. En leur présence, la corne utérine se contracte violemment, dessinant une courbe semblable à celle d'un choc anaphylactique. Ce spasme est d'ailleurs une propriété spécifique de l'utérus sensibilisé, car la corne utérine d'un cobaye non préparé ne réagit à l'eau minérale que par des modifications de faible amplitude et nullement semblables à cette tétanisation. Avant d'ajouter au liquide de Tyrode le sérum de cheval, il faut donc attendre la disparition de ce spasme et cette attente peut se prolonger très longtemps. On doit même noter qu'avec l'eau du Boulou, et c'est d'ailleurs la seule, cette décontraction n'a jamais pu être totale.

Une deuxième difficulté est venue apporter quelque obstacle à nos travaux. Nous avons, en effet, constaté que les doses habituellement utilisées en hydrologie expérimentale pour l'étude des organes isolés sont incapables de réaliser une action antianaphylactique. Au lieu de 20 centimètres cubes d'eau minérale ajoutés couramment au bain, nous avons dû immerger la corne uté-

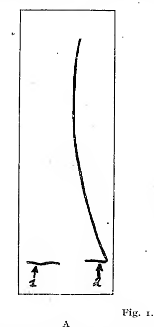
rine dans l'eau minérale après avoir isotonisé, glucosé et chauffé cette eau à 37°. Cette technique n'est d'ailleurs pas nouvelle. Nous savons, depuis les beaux travaux de Fleig, que certaines eaux minérales constituent de remarquables milieux vitaux et conservent longtemps la motricité des organes que l'on y plonge. L'un de nous, avec Maurice Villaret, a montré que le cœur d'*Helix pomatia* peut battre pendant trente-six heures dans l'eau de Châtel-Guyon. Nos nouvelles expériences ont permis des constatations analogues, et l'utérus de cobaye a conservé ses mouvements rythmiques après avoir été immergé dans l'eau de Châtel-Guyon, modifiée comme nous l'avons indiqué précédemment.

Ces conditions préliminaires étant posées, l'expérience peut être menée à bien. La corne utérine une fois plongée dans l'eau minérale dont on veut déterminer l'action antianaphylactique, et sa décontraction ayant été obtenue, on ajoute au bain deux centimètres cubes de sérum de cheval. Après avoir observé le résultat obtenu, on lave à plusieurs reprises l'utérus, puis on ajoute à nouveau au liquide de Tyrode du bain, la même dose de sérum de cheval que précédemment. Trois ordres de réactions peuvent s'observer. Ou bien l'utérus se contracte avec l'eau minérale et le sérum comme avec le Tyrode et le sérum : l'eau étudiée n'a donc pas d'action. Ou bien, avec l'eau, il n'y a pas de contraction : l'action antianaphylactique de l'eau est totale. Ou bien, enfin, il y a, avec l'eau, une contraction utérine réelle, mais plus faible, que celle obtenue dans le Tyrode : l'eau minérale n'a, dans ces conditions, qu'une action antianaphylactique partielle. Notons que, lorsque l'eau étudiée possède une action antianaphylactique totale, on observe quelquefois le phénomène suivant. L'utérus immergé dans le liquide de Tyrode immédiatement après l'eau minérale se contracte progressivement sans que l'on ait recours à l'action du sérum, tout comme si le choc empêché par l'eau étudiée pouvait enfin se manifester. Les lavages successifs viennent à bout de ce spasme et l'on peut ensuite déclencher, au moyen du sérum de cheval, le choc anaphylactique.

Signalons aussi que, comme l'a écrit Dale, l'utérus sensibilisé a, le plus souvent, *in vitro*, la propriété de se contracter à plusieurs reprises lorsqu'on le met au contact du sérum de cheval. Rares sont les cas où un choc unique suffit à désensibiliser l'utérus.

Résultats. — Les résultats de nos expériences sont les suivants : N'ont aucune action antianaphylactique *in vitro* les eaux de : Évian (source Cachat), Vittel (Grande-Source), Vals (source Constantine), Saint-Nectaire (sources Rouge, Saint-Cézaire, Berthe, du Parc et du Gros-Bouillon), La Preste (source Apollon), Vichy (Grande-Grille), Bernadin, La Bourboule (source Choussy-Perrière), Moulay-Yacoub, Mont-Dore (source Madeleine et des Chanteurs), Bussang (source Salmade), Royat (sources Saint-Mart, Eugénie et César).

Seules les eaux de Châtel-Guyon (Gubler) et de Pougues (Saint-Léger) ont inhibé totalement le choc anaphylactique in vitro *pour l'utérus de cobaye sensibilisé. Vittel (Hépar) n'empêche que partiellement la contraction anaphylactique. L'eau du Boulou, nous verrons ultérieurement pourquoi, est à classer dans une catégorie intermédiaire.*



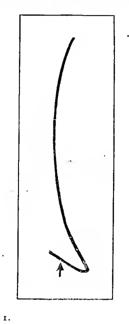


Fig. 1.

A

Action antianaphylactique totale de l'eau de Pougues (source Alice).

1. Utérus de cobaye sensibilisé au sérum de cheval plongé dans de l'eau de Pougues isotonisée. L'addition de 2 centimètres cubes de sérum déchaînant ne détermine aucune réaction.
2. Même utérus plongé dans du liquide de Tyrode. L'addition de 2 centimètres cubes du même sérum détermine une contraction anaphylactique ou phénomène de Dale.

B

Absence d'action antianaphylactique de l'eau de Saint-Nectaire.

Utérus de cobaye sensibilisé plongé dans de l'eau de Saint-Nectaire (source du Parc) isotonisée. L'addition de 2 centimètres cubes de sérum déchaînant provoque l'apparition d'une contraction anaphylactique typique.

Une légère différence existe cependant entre l'action de l'eau de Châtel-Guyon et celle de Pougues. L'inhibition totale du choc provoqué par l'eau de Pougues ne souffre aucune exception, contrairement à ce qui existe pour l'eau de Châtel-Guyon. Nous avons observé, en effet, une ébauche de contraction sur un des graphiques consacrés à la source Gubler. D'autre part, s'il

suffit d'un lavage pour rendre à l'utérus plongé dans l'eau de Pougues sa sensibilité au sérum de cheval, cette seule opération est insuffisante avec l'eau de Châtel-Guyon. Les ions qu'elle contient semblent adhérer fortement au tissu utérin, car il n'est pas rare d'observer la persistance de l'insensibilité au sérum, alors même que l'organe a été lavé et qu'il plonge dans du liquide de Tyrode.

Les graphiques fournis par l'eau du Boulou sont difficiles à interpréter. L'addition de sérum ne détermine aucune contraction véritable de la corne utérine et, à peine, une légère ondulation du tracé. On serait donc fondé à admettre une action antianaphylactique totale. Mais, dans ce cas, on doit tenir compte du fait que les effets du sérum ne s'exerceut pas sur un muscle relâché. Nous avons dit, en effet, que, malgré une longue attente, il est impossible d'obtenir la décontraction totale de l'utérus de cobaye sensibilisé plongé dans l'eau du Boulou. Le tonus de l'organe s'établit à un niveau intermédiaire entre celui d'un organe relâché et celui atteint par l'utérus lors du choc anaphylactique. On pourrait donc supposer que le sérum a, malgré l'eau du Boulou, la puissance de provoquer une contraction égale à la moitié de la contraction normale, mais que cet effet ne peut s'extérioriser en raison du tonus initial de la corne utérine.

L'action antianaphylactique paraît donc, au premier abord, n'être que partielle. Mais si, après avoir fait de nombreux lavages successifs et obtenu la décontraction de la corne utérine, on ajoute à nouveau la même dose de sérum de cheval, on constate que l'organe isolé reste insensible au sérum. L'inhibition est totale. Et ce n'est qu'après plusieurs lavages et plusieurs nouveaux essais qu'on arrive enfin à reproduire le phénomène de Schultz-Dale. En somme, il semble que l'action inhibitrice de l'eau du Boulou sur le choc anaphylactique *in vitro* de l'utérus isolé du cobaye est totale.

A quels ions doit-on attribuer l'action antianaphylactique? Les eaux de Pougues et surtout de Châtel-Guyon, qui sont les deux sources protégeant totalement l'utérus sensibilisé contre le choc sérique, contiennent une quantité importante de Ca et de Mg. Guidés par cette notion et par nos travaux antérieurs sur l'histamine, nous avons étudié les effets de ces ions, en établissant des solutions titrées de $MgCl^2$ et de $CaCl^2$. L'ion Mg inhibe totalement la contraction anaphylactique, mais seulement au taux de 1 gramme de $MgCl^2$ pour 100 centimètres cubes de Tyrode, quantité six fois supérieure environ à la dose de $MgCl^2$ contenue dans 100 centimètres cubes d'eau de Châtel-Guyon.

Cette action de l'ion magnésium dans l'anaphylaxie sérique a été démontrée *in vitro* par J. La Barre et J.-L. Wodon (5) sur l'utérus de cobaye sensibilisé. Mais ces auteurs n'ont fait intervenir les sels magnésiens que lorsque la contraction due à l'addition de sérum est produite. Ils ont envisagé seulement l'action décontracturante de Mg et non son action protectrice. D'autre part, J.-L. Wodon (6) a démontré *in vivo* et *in vitro* que les sels magnésiens abolissent la tétanisation utérine produite par l'extrait post-hypophysaire. On sait enfin que l'hyposulfite de magnésium est utilisé en thérapeutique avec un succès variable dans certains états de sensibilisation.

L'ion Ca, sous forme de $CaCl^2$, s'est révélé moins efficace que l'ion Mg. Au taux de 0gr,25 dans 100 centimètres cubes de Tyrode, c'est-à-dire une dose légèrement supérieure à celle contenue dans 100 centimètres cubes d'eau de Pougues, il n'a diminué la hauteur de la courbe témoin que d'un tiers environ. Le pouvoir protecteur le plus considérable que nous ayons constaté est une inhibition des deux tiers du spasme pour un taux de 1 gramme de $CaCl^2$. Mais alors se pose la question suivante : l'ion Ca, sous forme de $CaCl^2$, a-t-il la même action que s'il est uni à l'acide carbonique ? Si l'on remarque que l'eau de Pougues contient une forte proportion de bicarbonate de calcium (près de 2 grammes par litre) et relativement peu de magnésium, ne faut-il pas attribuer au bicarbonate de calcium un pouvoir antianaphylactique important ?

Nous avons recherché enfin s'il n'existe pas une potentialisation de l'action protectrice de l'ion Mg et de l'ion Ca par l'union de ces deux corps dans une même solution (à une concentration de la solution en Ca et Mg semblable à celle de l'eau de Châtel-Guyon). Cette recherche a été négative. Et la quantité de Ca et de Mg, qui, dans l'eau de Châtel-Guyon, suffit à inhiber la contraction anaphylactique, n'a, avec cette solution artificielle, diminué la hauteur de la courbe que d'un tiers environ.

Cette observation, venant s'ajouter aux précédentes, démontre une fois de plus que les eaux minérales possèdent des propriétés biologiques bien différentes de celles que l'analyse chimique permet de déceler et que, dans tous les cas, l'eau naturelle est douée d'une efficacité infiniment supérieure à la solution artificielle contenant les mêmes éléments en des proportions identiques.

Encore faut-il rappeler que nous n'avons utilisé que des eaux transportées, et non des eaux prélevées immédiatement au griffon.

Peut-on rapprocher l'action antianaphylactique in vitro *du pouvoir désensibilisant* in vivo *des eaux minérales?*

A notre avis, il faut distinguer avec soin ces deux effets parce qu'ils relèvent d'un mécanisme différent. L'action antianaphylactique *in vitro* est un phénomène immédiat produit par l'antagonisme entre les effets pharmacodynamiques de l'association Ca-Mg et la contraction sérique de la corne utérine sensibilisée. C'est un antagonisme local. Les eaux de Châtel-Guyon et de Pougues ne désensibilisent pas réellement l'organe. Elles ne font que modifier d'une façon temporaire la réaction de l'utérus au sérum.

Le pouvoir désensibilisant *in vivo* des eaux minérales est, au contraire, une action lente et prolongée, qui transforme graduellement le milieu humoral et le comportement de l'organisme à l'égard du sérum. Et ce pouvoir n'est pas dévolu seulement aux eaux calciques et magnésiennes, mais encore aux eaux radio-actives, sulfureuses, bicarbonatées sodiques qui, mises au contact de l'organe isolé, se révèlent incapables d'en empêcher la contraction anaphylactique.

Faut-il donc considérer l'action antianaphylactique exercée *in vitro* par les eaux minérales comme un fait secondaire et de peu d'intérêt ? Nous ne le croyons pas. Ces eaux n'exerceraient-elles leur action que sur les spasmes anaphylactiques de l'utérus, de l'intestin ou même de l'uretère en entravant leur apparition, que cela suffirait à les classer parmi les thérapeutiques les plus efficaces dont nous disposons actuellement.

Enfin, une dernière question peut être soulevée : *existe-t-il une similitude entre les actions antihistaminique et antianaphylactique* in vivo *des eaux minérales?* Nous serions enclins à l'admettre. Des expériences de plus en plus nombreuses tendent à prouver une identité entre le choc histaminique et le choc anaphylactique, ou tout au moins un rôle important de l'histamine dans les états de sensibilisation (Dale, Ungar, J.-L. Parrot). Nos travaux apportent une contribution à cette thèse. En effet, seules les eaux qui se sont révélées antihistaminiques exercent une action antianaphylactique *in vitro*, et réciproquement. Et l'importance relative de cette action est conservée dans les deux séries de phénomènes. Le pouvoir protecteur total, aussi bien contre les effets de l'histamine que contre l'anaphylaxie sérique, n'appartient qu'aux eaux de Châtel-Guyon et de Pougues. Le pouvoir protecteur partiel est dévolu dans les deux cas aux eaux de Vittel (Hépar) et du Boulou. Aucune autre source n'est active. Une différence existe cependant en ce qui concerne les quantités d'eau minérale nécessaires à l'inhibition des contractions histaminique et anaphylactique. Au lieu des 100 centimètres cubes d'eau de Châtel-Guyon ou de Pougues que nous avons utilisés pour nous opposer à la contraction sérique, il suffisait de 5 à 10 centimètres cubes des mêmes eaux pour inhiber l'action de 0,02 d'histamine.

Conclusions. — 1° Les eaux de Châtel-Guyon (Gubler), de Pougues (Saint-Léger) et probablement du Boulou inhibent totalement la contraction produite par l'action du sérum *in vitro* sur l'utérus de cobaye sensibilisé. L'eau de Vittel (Hépar) n'a qu'un pouvoir protecteur partiel. Les autres eaux n'ont pas d'action.

2° Une partie de l'action antianaphylactique des eaux minérales est due à l'association Ca-Mg. Cependant les eaux naturelles contenant ces ions ont une efficacité cinq à six fois supérieure à celle de solutions identiques artificiellement réalisées.

3° L'action antianaphylactique *in vitro* et le pouvoir déseusibilisant *in vivo* relèvent d'un mécanisme différent.

4° Seules les eaux qui se sont révélées antihistaminiques dans nos recherches antérieures exercent une action antianaphylactique *in vitro*, et réciproquement.

Bibliographie.

(1) DALE (H.-H.), The anaphylactic reaction of plain muscle in the Guinea pig (*Journal of pharmacol. a. exp. therap.*, 1912-1913, t. IV, p. 167-223).

(2) SCHULTZ (W.-H.), Physiological studies on anaphylaxis. The reaction of smooth muscle of the Guinea pig sensitized with horse serum (*Journal of pharmacol.*, 1909-1910, t. I, p. 549).

(3) CHIRAY (M.), JUSTIN-BESANÇON (L.), DEBRAY (CH.), et LACOUR (M.), Action antihistaminique des eaux minérales (antagonisme de l'histamine et des eaux de Châtel-Guyou et de Pougues sur l'intestin isolé du cobaye) (*Paris médical*, 25 mars 1939).

(4) CHIRAY (M.), JUSTIN-BESANÇON (L.), DEBRAY (CH.) et LACOUR (M.), Action antihistaminique de l'eau de Vittel (Source Hépar). Communication présentée au Congrès de la Diurèse, Vittel, mai 1939.

(5) LA BARRE (J.) et WODON (J.-L.), Démonstration *in vitro* de l'action protectrice des sels magnésiques dans l'anaphylaxie sérique (*Comptes rendus Soc. biol.*, 1930, t. CIV, p. 111).

(6) WODON (J.-L.), Sur l'abolition de la tétanisation utérine par les sels magnésiques (*Comptes rendus Soc. biol.*, 1930, t. CIII, p. 529-530).

LA CURE DE DIURÈSE DANS LE TRAITEMENT HYDRO-MINÉRAL DES SYNDROMES ENTÉRO-HÉPATO-URINAIRES

PAR

Jules COTTET

On sait la fréquence et la variété des états morbides à la constitution desquels participent, à des titres et à des degrés divers, le tube digestif, le foie et l'appareil urinaire.

Le point de départ peut en être soit dans le tube digestif, soit dans le foie, soit dans l'appareil urinaire.

Les troubles gastro-intestinaux d'origine hépatique sont bien connus. On sait, d'autre part, quelles répercussions peuvent avoir sur le foie et le tube digestif les troubles de l'appareil urinaire, qu'il s'agisse de l'insuffisance rénale par néphrite chronique ou des processus toxi-infectieux des urinaires rétentionnistes.

Ce n'est pas de cet ordre de faits que nous nous proposons de parler ici, mais des syndromes dont le point de départ est dans l'intestin et dans lesquels sont secondairement affectés, simultanément ou séparément, l'appareil hépato-biliaire et l'appareil urinaire. L'expression couramment employée de syndromes entéro-hépato-urinaires marque bien la priorité des troubles intestinaux.

Du point de vue crénothérapique où nous nous plaçons, nous n'envisagerons ces états que sous leur aspect chronique, qu'ils soient chroniques d'emblée ou secondairement à des formes aiguës.

Ces syndromes apparaissent comme très fréquents depuis qu'on sait les reconnaître, même dans les formes où les troubles intestinaux sont plus ou moins latents et demandent à être recherchés avec soin tant par l'interrogatoire que par l'examen clinique, éventuellement complété par l'examen radiologique et par l'examen des fèces.

Les malades qui en sont porteurs forment une proportion importante de la clientèle des stations hydro-minérales qui leur conviennent. Aussi nous a-t-il paru intéressant de prendre une vue d'ensemble de ce qu'on peut demander pour eux au traitement hydro-minéral et d'examiner quelle place y occupent les cures de diurèse. Mais auparavant il nous faut rappeler quelques notions de pathologie concernant les syndromes entéro-hépato-urinaires.

Des très nombreux travaux auxquels sont attachés surtout les noms de Pierre Duval, J.-C. Roux et Goiffon, Carnot, Aine, Brulé et Garban, Gaston Durand et M.-E. Binet, Antoine, Chiray et ses collaborateurs, Loeper et Perrault, se dégage cette notion que les toxi-infections d'origine intestinale sont surtout conditionnées par la stase colique, et particulièrement par la stase colique droite, et par les altérations colitiques qui l'accompagnent habituellement. On ne saurait s'en étonner si l'on se représente les conditions très favorables aux pullulations microbiennes et à l'élaboration de substances toxiques que réalisent les processus de fermentation et de putréfaction qui se déroulent à la faveur de la stase dans le cæco-côlon, et à la facilité que germes et substances toxiques trouvent dans les altérations de la muqueuse pour franchir la barrière intestinale et pénétrer dans l'organisme par la voie sanguine et par la voie lymphatique.

Ce n'est pas tant la constipation que les complications colitiques auxquelles elle donne si souvent lieu, surtout quand elle est mal traitée, qu'il faut incriminer dans la genèse des syndromes entéro-hépato-urinaires.

On sait, et c'est un point sur lequel, avec beaucoup d'autres, Antoine a justement insisté, le rôle fâcheux que jouent à cet égard les purgatifs et les laxatifs irritants, dont les constipés sont si enclins à user et à abuser. Antoine en rapporte des exemples très frappants. Personnellement, nous nous rappelons un constipé habituellement bien portant qui entra brusquement dans un syndrome entéro-hépato-urinaire grave, avec une fièvre de 40°, le soir même qui suivit la prise de 30 gr. de sulfate de soude. Nous nous souvenons également d'un malade porteur d'une pyélo-néphrite gauche manifestement d'origine intestinale, qui, prenant deux fois par mois une légère purgation au sulfate de soude, voyait régulièrement cette purgation suivie pendant quelques jours d'une poussée fébrile. Ces accidents cessèrent en même temps que s'amenda la pyélo-néphrite à partir du jour où ces purgations périodiques et intempestives furent remplacées par un traitement approprié de la constipation.

Ce que font les purgatifs et les laxatifs peut être fait par toutes les causes d'irritation de l'intestin. Il en est ainsi des écarts et des intoxications alimentaires, et de l'abus des fruits crus, que tant de colitiques supportent mal.

Les syndromes entéro-hépatiques ont été étudiés par Étienne Chabrol dans un rapport très documenté, présenté dans la séance exceptionnelle du 14 mars 1935 de la Société d'hydrologie

L'étroitesse des relations anatomiques et physiologiques existant entre le foie et l'intestin explique leur grande fréquence.

Tout en faisant leur part aux processus péritonéaux et lymphatiques, particulièrement responsables des dextro-périviscérites (Carnot) qui posent souvent des problèmes diagnostiques difficiles, il semble bien que l'atteinte du foie se fasse surtout par la veine porte. c'est la seule voie que Brulé et Garban envisagent dans leur très important mémoire sur l'hépatite et la cholécystite d'origine intestinale.

Le foie réagit à l'agression toxi-infectieuse venue de l'intestin sous forme soit d'hépatite, soit d'infection des voies biliaires, donnant lieu à l'angio-cholécystite. Ces deux modes de réaction peuvent exister indépendamment l'un de l'autre ; mais ils sont le plus souvent associés et intriqués à des degrés respectifs divers.

Brulé et Garban s'étonnent à juste titre que ce qu'ils appellent heureusement le «foie intestinal» ait si peu retenu l'attention des cliniciens, alors qu'il se montre très fréquent quand on sait le reconnaître.

La raison en est, sans doute, que le trouble intestinal pathogène peut être discret, atténué, au point de passer inaperçu, si on ne s'applique pas à le chercher systématiquement. Qu'il nous soit permis de rapporter un fait à cet égard très suggestif. Nous fûmes appelé, un soir, auprès d'un enfant de dix ans, dont le père faisait une cure à Évian. Cet enfant, convalescent d'une pleurésie droite et que nous n'avions pas vu jusque-là, venait d'être pris d'une forte fièvre à 40° avec douleur abdominale. L'examen nous fit constater que le foie, augmenté de volume, débordait d'environ trois travers de doigt et était si douloureux à la palpation qu'on ne pouvait que superficiellement explorer la fosse iliaque droite. Un traitement approprié apaisa rapidement cette poussée congestive hépatique qu'au premier abord nous attribuâmes à une suralimentation dans laquelle entraient beaucoup d'œufs. Grâce à cette sédation, nous pûmes le surlendemain reconnaître l'existence très nette d'un point appendiculaire. Lorsque nous en fîmes la remarque à la mère, elle nous dit que, deux ans auparavant, son enfant avait eu des accidents analogues, mais moins violents, et que son médecin, que nous connaissons comme un excellent médecin, avait alors pensé à de l'appendicite sans cependant persévérer dans ce diagnostic. Elle ajouta que, depuis cette première atteinte, l'enfant en avait eu deux autres qui furent considérées comme hépatiques, et qu'enfin était survenue la pleurésie droite dont il était convalescent. Nous pensâmes alors que toute cette histoire pathologique, y compris la pleurésie, devait être rapportée à l'appendice, et nous profitâmes du séjour qu'il faisait à Évian pour demander à notre regretté ami Pierre Duval de voir cet enfant. Il partagea pleinement notre façon de voir, et nous conseillâmes de pratiquer aussitôt que possible l'appendicectomie, ce qui fut fait peu après. Nous eûmes l'occasion de revoir l'enfant un an après et la satisfaction de voir notre diagnostic pleinement et heureusement confirmé par son rétablissement complet à la suite de l'appendicectomie. L'intérêt de ce fait s'augmente de ce qu'un médecin très distingué avait pu être trompé par l'importance des manifestations hépatiques et avait, après y avoir pensé, écarté l'appendicite, qu'elles masquaient.

Non seulement on méconnaît souvent l'origine intestinale de troubles hépatiques incontestables, mais encore, dans les syndromes du carrefour sous-hépatique, on attribue volontiers au foie indemne ou peu touché des troubles colitiques dont l'angle colique droit est le siège.

Le foie intestinal se montre sous deux aspects cliniques principaux. Le plus souvent, et cela surtout chez les femmes plus ou moins amaigries et ptosiques, il s'agit d'un foie qui, soit par tuméfaction, soit par abaissement, déborde légèrement les fausses côtes et dont la palpation fait constater, le long de son bord inférieur, une douleur plus ou moins vive, souvent plus marquée ou même localisée au niveau de la vésicule biliaire. Mais on peut aussi avoir affaire à de gros mangeurs pléthoriques présentant un gonflement douloureux du foie et dont le développement et la tension de l'abdomen rendent difficile la palpation tant de cette glande que de l'intestin.

Ainsi que le remarquent Brulé et Garban, le comportement du foie intestinal n'est pas sans rappeler celui du foie cardiaque, comme lui augmenté de volume et douloureux. Le contexte clinique en facilite habituellement le diagnostic; celui-ci peut, cependant, être embarrassant en présence d'un malade, à la fois cardiaque et entéro-colitique, qui peut avoir une forme mixte.

De même qu'il y a un *foie intestinal*, il y a un *rein intestinal*. A Heitz-Boyer revient le mérite d'avoir appelé l'attention sur lui en l'étudiant comme il l'a fait sous le nom de *syndrome entérorénal*.

Comme le foie, le rein peut être touché par des microbes et des substances toxiques d'origine intestinale soit dans son parenchyme sous forme de néphrite, soit dans ses voies d'excrétion sous forme de pyélite ; l'association de ces deux processus réalise la pyélo-néphrite. Comme l'a souligné Rathery, les infections urinaires par colibacilles

venus de l'intestin ne représentent, pour importantes qu'elles soient, qu'une partie des répercussions des troubles digestifs sur le rein. A côté d'elles, il faut faire place à ce qu'il appelle les néphrites digestives, produites par les substances toxiques venues de l'intestin et que le foie n'a pas arrêtées ou neutralisées.

Alors que la néphrite digestive est une néphrite, au sens courant du mot, caractérisée par l'albuminurie, la cylindrurie et l'altération possible des fonctions rénales, la pyélo-néphrite évoque surtout l'idée d'une suppuration des voies d'excrétion, intéressant souvent la vessie et caractérisée par la présence dans l'urine du pus et des microbes responsables de la pyurie, lesquels sont le plus souvent le colibacille, d'où l'habitude de désigner ces faits sous le nom de colibacillose urinaire.

La stase n'intervient pas seulement au point de départ des syndromes entéro-hépato-urinaires; elle constitue un facteur important de la localisation des processus infectieux d'origine intestinale dans les voies biliaires et surtout dans les voies urinaires.

En ce qui concerne l'appareil urinaire, il faut, en effet, faire une grande place dans le déterminisme de son infection d'origine intestinale à tout ce qui fait obstacle au libre écoulement de l'urine : hydronéphrose congénitale ou non, coudure ou compression de l'uretère, rétentions vésicales, présence dans le bassinet et plus encore dans l'uretère de l'agent de stase et d'irritation que peut être un calcul.

Dans les syndromes entéro-hépato-urinaires, les microbes venus de l'intestin gagnent le foie et les reins par la voie sanguine. Cette infection par voie sanguine ne doit pas faire perdre de vue la possibilité chez la femme de la pénétration du colibacille dans la vessie par l'urèthre qui, très court, s'ouvre dans la vulve, très voisine de l'anus. Cette infection ascendante exogène, défendue notamment par Castaigne et par Merle, expliquerait la grande fréquence chez la femme de la colibacillose vésicale, authentifiée par l'examen de l'urine prélevée dans la vessie, son existence possible chez des femmes indemnes de troubles intestinaux, et aussi le fait que la pyélo-néphrite féminine débute souvent par une cystite aiguë. Mais il s'agit là de faits qui sortent du cadre de notre sujet.

***

Il est à remarquer que trois médecins hydrologues figurent parmi les signataires de trois mémoires qui ont été consacrés, à peu près en même temps, en 1923 et 1924, aux syndromes entéro-hépatiques, et qu'on peut qualifier d'initiateurs. Ce sont, par ordre chronologique, les mémoires de Aine sur les syndromes bilio-colitiques, de Brulé et Garban sur les hépatites et les cholécystites d'origine intestinale, et de Gaston Durand et M.-E. Binet sur les typhlo-cholécystites. Cela ne montre-t-il pas quelle place la crénothérapie tient dans le traitement de ces états, et aussi quelles conditions favorables à l'observation clinique offrent les cures hydro-minérales ?

Quant aux syndromes entéro-rénaux, l'importance de leur traitement hydro-minéral apparaît bien dans le fait que la Société d'hydrologie a tenu à consacrer, en 1928, une de ses premières séances exceptionnelles à leur étude qui a fait l'objet d'un important rapport du professeur Rathery et d'un rapport hydrologique dû à la collaboration de médecins exerçant les uns à Châtel-Guyon et les autres dans les stations de diurèse.

Du vocable même sous lequel ont été groupés les syndromes entéro-hépato-urinaires découlent les grandes indications de leur traitement hydrominéral et les principaux types de cures propres à remplir ces indications.

Au premier plan se placent les cures intestinales et les cures de diurèse, et, très près d'elles, la cure alcaline type Vichy. La Preste et Saint-Nectaire paraissent répondre dans le traitement des syndromes entéro-hépato-urinaires à des indications plus limitées, la première de ces stations s'adressant surtout aux suppurations urinaires à colibacilles et la seconde aux néphrites digestives.

On ne peut évidemment donner que des indications très générales pour départager ces différents types de cures. On tiendra compte, en ce qui concerne le malade, de l'importance relative des éléments constitutifs du syndrome. A cet égard, une distinction s'impose entre les syndromes entéro-hépatiques sans participation urinaire et les syndromes entéro-urinaires sans participation hépatique appréciable.

En ce qui concerne le choix de la station, on s'inspirera, d'une part, de l'action dominante, intestinale, hépatique ou urinaire, de la cure qu'on y pratique, mais aussi des actions secondaires qu'on peut en attendre et qui confèrent sa physionomie propre à chacune des stations appartenant à un même groupe.

La question se complique du fait que, en améliorant par son action élective l'un des éléments du syndrome, chacune de ces cures peut en améliorer l'ensemble. C'est ainsi qu'en agissant favorablement sur l'intestin Châtel-Guyon et Plombières pourront améliorer les fonctions tant hépatiques qu'urinaires. De même, une cure de diurèse pourra agir sur le foie et sur l'intestin.

De ce point de vue très général, on peut classer

ainsi les stations-types dont sont justiciables les syndromes entéro-hépato-urinaires. Châtel-Guyon et Plombières sont les grandes stations intestinales. Châtel-Guyon agit aussi sur le foie et particulièrement sur la vésicule biliaire, dont les réactions au cours de la cure fournissent, d'après Aine, un excellent critère pour la bonne conduite de celle-ci. Plombières, avec ses eaux hyperthermales et très radio-actives, convient particulièrement aux formes diarrhéiques et douloureuses de l'entéro-colite ; elles s'y améliorent en même temps que se calme le système neuro-végétatif, si souvent déséquilibré chez ces malades.

Quand, dans un syndrome entéro-hépatique avec ou sans participation urinaire, domine l'atteinte hépatique, c'est à la cure alcaline type Vichy que l'on devra s'adresser, mais sans en attendre une action importante sur l'intestin et en surveillant le *p*H urinaire quand il y a colibacillose urinaire.

Les cures de diurèse, dans lesquelles sont, comme on sait, spécialisées Évian, Contrexéville, Vittel et Capvern, sont en quelque sorte par définition au premier chef indiquées dans les syndromes entéro-urinaires et dans les syndromes entéro-hépato-urinaires où domine l'élément urinaire.

Il ne nous appartient pas d'entrer, pour les cures de diurèse autres que celle d'Évian, dans le détail d'effets que seule permet de bien connaître la pratique prolongée d'une cure et qui, d'ailleurs, dépendent souvent dans une large mesure de la technique employée. Mais nous voudrions saisir l'occasion qui nous en est offerte pour exposer ce que l'observation clinique nous a appris à attendre de la cure d'Évian pour l'intestin et le foie.

En ce qui concerne l'intestin, Évian n'a pas l'action légèrement laxative des stations vosgiennes, de Vittel surtout avec sa source Hépar, mais agit un peu à la façon de Plombières. L'eau d'Évian, en effet, possède une remarquable action antidiarrhéique : presque à coup sûr, on peut, au début d'une cure, annoncer à un sujet dont les selles sont habituellement trop fréquentes et pâteuses qu'elles deviendront normalement moulées. Certains constipés sont étonnés de voir leur constipation cesser. En revanche, les curistes dont l'intestin fonctionne habituellement avec une régularité parfaite sont souvent constipés, surtout au début de la cure, comme s'il y avait une sorte d'asséchement de l'intestin. Il est difficile d'expliquer cette curieuse action antidiarrhéique et régulatrice par les qualités physico-chimiques d'une eau qui, comme celle d'Évian, est peu radio-active et dans la très faible minéralisation de laquelle domine, il est vrai, le calcium. Mais l'impossibilité d'expliquer un fait bien observé n'est pas une raison de le passer sous silence.

Chez les intestinaux, l'eau doit être administrée tiède et à doses suffisamment réfractées. Une heureuse pratique, dont nous avons souvent pu constater chez les entéropathes les excellents effets, consiste à associer à la cure la prise de sous-nitrate de bismuth selon la méthode de Hayem et de Bensaude, c'est-à-dire à des doses qui, sans dépasser 20 grammes *pro die*, sont d'autant plus élevées que le sujet est constipé. Il y a là, selon l'heureuse expression de M. Perrin (de Nancy), une association créno-médicamenteuse qui réalise une médication à la fois intestinale et urinaire particulièrement utile dans les états ici envisagés. Cette association nous a paru, chez certains intestinaux, renforcer l'action diurétique de la cure, ce qui prouve une fois de plus l'importance, bien soulignée par Bricout à Contrexéville, du facteur intestinal dans la cure de diurèse.

En ce qui concerne le foie, l'action favorable des cures de diurèse, soit à Évian, soit dans les stations vosgiennes et à Capvern, est depuis longtemps connue. Notre attention a été, dès le début de notre carrière, attirée sur ce point à Évian en soignant les nombreux petits hépatiques, rangés par lui sous l'étiquette de cholémie familiale, que Gilbert, frappé des bons résultats obtenus, nous confiait. Le premier travail que, sous l'inspiration de ce maître, nous consacrâmes en 1902 à la cure d'Évian était intitulé : « La cure de diurèse dans les infections biliaires chroniques ».

C'est une action sédative, décongestionnante et désinfectante que la cure d'Évian exerce sur le foie. Elle se traduit dans les syndromes entéro-hépatiques par la diminution de volume du foie quand il est augmenté et par l'atténuation et même souvent la disparition, après dix à quinze jours de cure, de la sensibilité douloureuse du foie et de la vésicule biliaire. Il est à noter que le point vésiculaire disparaît sans que se produise de réaction vésiculaire douloureuse au cours de la cure. On obtient ces résultats sans associer à la cure l'urofornine, comme nous l'avons fait pendant quelque temps, après que Chauffard eut signalé l'heureuse action sur le foie de ce désinfectant depuis longtemps apprécié des urologues.

Il va de soi que, chez ces malades particulièrement sensibles, la cure doit être menée avec beaucoup de prudence. Non seulement l'eau sera bue légèrement chauffée, mais encore on profitera de ce que l'ingestion d'eau du matin est faite dans le clinostatisme pour y associer des applications chaudes sur le foie pendant et après cette ingestion.

Les effets de la cure d'Évian sur le rein et les voies urinaires ne nous arrêteront pas. Bien connus, ils sont communs à toutes les stations de diurèse. On peut les résumer en disant que, outre la stimulation de la fonction rénale souvent déficiente dans les syndromes entéro-hépato-urinaires, la cure de diurèse réalise, du glomérule de Malpighi au méat uréthral, un lavage d'autant plus efficace qu'il se fait dans le sens de l'écoulement de l'urine et sans intervention plus ou moins vulnérante d'aucun instrument. Cathala, qui a consacré avec sou maître Bar d'importants travaux à la pyélonéphrite gravidique, a justement fait remarquer l'utilité de ce lavage intraparenchymateux des canalicules urinifères que n'atteint évidemment pas le lavage du bassinet par cathétérisme urétéral.

Dans les formes du syndrome entéro-urinaire avec pyurie, il peut être utile d'associer à la cure de diurèse l'usage des désinfectants, parmi lesquels les sulfamides occupent actuellement une place de choix. Jean Cottet se propose de faire connaître les résultats très intéressants qu'il a obtenus à Évian en associant le 1162 F. à la cure de diurèse.

Bien que les infections urinaires ascendantes sortent du cadre de ce travail, il tombe sous le sens que la cure de diurèse s'applique à elles, à condition toutefois que soient supprimées par un traitement approprié les causes de stase et d'irritation qui les ont préparées.

Nous nous excusons d'avoir fait si large dans cet exposé la part de la cure d'Évian. Mais notre propos étant de parler de la contribution que les cures de diurèse peuvent apporter au traitement hydro-minéral des syndromes entéro-hépato-urinaires, force nous était bien de parler de celle de ces cures avec laquelle une longue pratique nous a familiarisé.

***

On pourrait, en manière de conclusion, résumer ainsi les principales notions qui se dégagent de cette étude de clinique hydrologique.

La crénothérapie apporte une contribution très importante au traitement des syndromes entéro-hépato-urinaires. C'est ce dont témoigne le grand nombre des sujets porteurs de ces syndromes dans les stations hydro-minérales dont ils sout justiciables.

Ces stations sont, en première ligne, les stations intestinales types Châtel-Guyon et Plombières et les stations de diurèse. A côté d'elles, prennent place la cure alcaline type Vichy, quand l'atteinte hépatique est dominante; La Preste, quand il y a colibacillose urinaire avec pyurie, et Saint-Nectaire quand il s'agit d'une néphrite digestive.

Le choix de la station la plus indiquée pour un malade donné est souvent embarrassant. Il s'inspirera, d'une part, de la dominante clinique et, d'autre part, des actions tant principales que secondaires des différentes cures à envisager.

Il y a souvent intérêt à recourir soit aux cures associées, quand cela est possible, soit de préférence aux cures alternées. Pour les cures associées, il est évidemment indiqué d'attaquer le syndrome par la cure appropriée soit à sa base intestinale, soit dans sa manifestation la plus accusée, qui peut être hépatique ou urinaire. Pour les cures alternées d'une année à l'autre, on se fondera sur les résultats obtenus par la première cure pour demander éventuellement de les compléter à une cure d'un type différent.

Ici comme ailleurs, et peut-être plus qu'ailleurs, l'indication thérapeutique est surtout affaire de sens clinique, éclairé par la connaissance des réactions propres à chaque malade.

CURES SULFURÉES ET VITAMINE C

PAR

Henri FLURIN
(Cauterets).

Pour comprendre l'action favorable des cures sulfurées dans la mise à profit par l'organisme de la vitamine C, il est indispensable de rappeler le rôle, en bien des points similaire, que jouent dans la vie des tissus le soufre et l'acide ascorbique.

La biologie du soufre et de la vitamine C, si intimement liée à la respiration, est pour le médecin d'un intérêt primordial. Elle lui permet de suivre les actions réciproques de tout un groupe de composés qui ont dans les phénomènes d'oxydo-réduction une importance fondamentale.

Si, dès 1789, Lavoisier, dans une expérience historique, prouvait que l'être vivant consomme de l'oxygène, ce sont Pasteur et A. Gautier qui montrèrent surtout que l'oxygène libre n'est pas seul à intervenir et ouvrirent ainsi la voie à l'étude des transporteurs d'hydrogène.

Ce n'est pas, en effet, directement par l'oxygène respiratoire que les aliments apportés par le sang aux cellules sont « brûlés ». Ces aliments se dégradent, cèdent leur hydrogène à des corps aujourd'hui chimiquement bien connus, appelés « transporteurs d'hydrogène » et dont certains

seulement peuvent être oxydés directement par l'oxygène.

Les transporteurs d'hydrogène ont pour caractère essentiel les propriétés réversibles d'oxydation ; ils existent, en général, dans les tissus sous la forme réduite, mais possèdent tous une grande réactivité et passent facilement sous la forme oxydée, la réaction étant toujours réversible.

C'est à un des composés du soufre : le glutathion, que sont dues les premières études précises sur le pouvoir réducteur des tissus. Au cours de ces dernières années, les chercheurs ont caractérisé dans l'organisme plusieurs autres transporteurs d'hydrogène, et il est curieux de noter que la plupart sont des vitamines : aneurine ou vitamine B_1, ribo-flavine ou vitamine B_2, acide ascorbique ou vitamine C, tocophérol ou vitamine E.

Le parallélisme entre le glutathion et l'acide ascorbique est le problème que nous envisagerons tout particulièrement dans cet article.

Le glutathion, dont l'existence avait été pressentie dans les travaux remarquables du Français Rey-Pailhade en 1888, fut isolé en 1921 par le chimiste anglais Hopkins. Le glutathion a d'abord été considéré comme un dipeptide de la cystéine et de l'acide glutamique. Mais Grassmann, Dyckerhof et Eibler ont montré qu'il s'agit, en réalité, d'un tripeptide formé d'acide glutamique, de cystéine et de glycocolle, la glutamyl-cystéinyl-glycine.

```
HOOC — CHNH² — CH² — CH² — CO — NH —
  CH — CO — NH — CH² — COOH
  |
  CH² — SH
```

où le groupement SH est libre.

Par oxydation, la forme thiol se transforme en disulfure. En désignant par G le reste du glutathion, nous avons, tout comme dans la transformation de la cystéine en cystine, l'équilibre suivant :

```
G — SH                  G — S
        + 1/2 O²   ⇄        | + H²O
G — SH                  G — S
```

Dans les tissus, la teneur en glutathion à l'état thiol est prédominante : elle contribue au pouvoir réducteur important que les tissus possèdent, par exemple vis-à-vis du bleu de méthylène.

Quel est le mécanisme de l'oxydation du thiol ? A plusieurs reprises, l'École anglaise a exposé dans le *Biochemical Journal* le résultat de ses recherches. Harrison et Thurlow, en particulier, ont constaté que la présence de fer est indispensable à l'oxydation du glutathion par l'oxygène. Il est intéressant de rattacher ces expériences à la théorie respiratoire de O. Warburg, qui considère l'activation de l'oxygène comme due en partie à la fixation de O² sur le fer. Et ainsi peut s'expliquer l'heureuse association des cures sulfurées aux cures d'altitude dont le pouvoir hématopoiétique est si connu.

L'acide ascorbique a été isolé par Szent-Györgyi, en 1928, à partir des capsules surrénales de cheval. Cet auteur, frappé par les propriétés réductrices intenses de cette substance, cherche s'il n'y a pas une relation entre l'acide ascorbique et la vitamine C ; il prouve alors leur identité en montrant que cet acide ajouté à un régime dépourvu de vitamine C empêche de jeunes cobayes de devenir scorbutiques.

```
C O ─────┐                     CO ─────┐
|        |                     |       |
C — OH   |                     CO      |
||       O + 1/2 O²   ⇄        |       O + HO
C — OH   |                     CO      |
|        |                     |       |
HC ──────┘                     HC ─────┘
|                              |
HO — CH                   HO — CH
|                              |
CH² OH                         CH² CH
```

Acide l-ascorbique (forme réduite). Acide l-déhydro-ascorbique (forme oxydée).

Szent-Györgyi a donné la formule brute de l'acide ascorbique $C^6H^8O^2$, et la formule développée a, par la suite, été établie. Comme pour le glutathion, il y a réversibilité entre la forme réduite et la forme oxydée.

La propriété essentielle de l'acide ascorbique est son pouvoir réducteur. Il réduit, même en milieu acide, le nitrate d'argent. Il forme avec certains métaux des complexes qui ont pour l'oxygène de l'air une affinité intense, et Szent-Györgyi pense que, dans l'oxydation enzymatique de cet acide, il y a d'abord formation d'un complexe entre le métal (probablement le Cu) de l'oxydase et l'acide. Ce complexe aurait pour formule :

```
          R
         /
   /O — C
Cu      |
   \O — C
         \
          R
```

(R désigne le reste d'acide ascorbique) et aurait pour l'oxygène plus d'affinité encore que l'acide seul.

Il était logique de se demander si deux systèmes oxydo-réducteurs, tels que glutathion et acide ascorbique, réagissaient l'un sur l'autre dans l'organisme. Nous avons été frappé par certaines analogies du mode d'action, dans le traitement des catarrhes naso-pharyngés, de la cure sulfurée et de la vitaminothérapie, et par les points communs du rôle que le soufre et les vitamines jouent dans la vitalité de la muqueuse aérienne, et notre attention a été particulièrement retenue par

les intéressants travaux de Hopkins et Morgan. Ces auteurs ont envisagé le problème des relations du glutathion et de l'acide ascorbique.

Ces deux corps, qui sont les substances les plus réductrices des tissus vivants, peuvent coexister sous la forme réduite et la forme oxydée. Des expériences *in vitro* ont permis de suivre l'oxydation de l'acide ascorbique par une enzyme dans les systèmes suivants :

1° Acide ascorbique-enzyme ;

2° Glutathion-acide ascorbique-enzyme.

Seul avec l'enzyme, l'acide ascorbique s'oxyde régulièrement, tandis que, seul avec l'enzyme, le glutathion n'est pas du tout oxydé. Au contraire, quand les deux substances sont réunies, l'acide ascorbique est entièrement protégé de l'oxydation, tandis que le glutathion s'oxyde. On remarque qu'une fois le glutathion oxydé l'acide ascorbique est attaqué. Dans cette expérience, il est probable que l'hydrogène est transporté du glutathion à l'acide ascorbique, qui, seul, s'oxyderait, mais qui ainsi est maintenu sous la forme réduite. Le glutathion protège aussi l'acide ascorbique de l'oxydation par le cuivre catalytique ; il doit dans ce cas former avec le cuivre un composé stable qui empêche le contact du métal et de l'acide ascorbique.

Loeper, Cottet et M[lle] Escalier ont aussi montré que l'acide ascorbique s'abaisse parallèlement au glutathion dans certains états hépatiques expérimentaux et humains, quelle que soit la diététique scorbutique ou anascorbutique employée.

A la suite des expériences d'Hopkins prouvant que les dérivés sulfhydrylés protègent l'acide ascorbique dans l'organisme vivant, Mentzer, dans le but d'améliorer les préparations opothérapiques, recherche si la même protection existe *post mortem*. Au cours de l'autolyse, il dose en même temps l'acide ascorbique et le glutathion, il constate alors que la disparition du glutathion est d'autant plus rapide que sa concentration initiale est plus élevée, et que la teneur en glutathion diminue plus rapidement que celle en acide ascorbique; tout se passe donc bien comme dans l'organisme vivant : le glutathion protège l'acide ascorbique. Mentzer retrouve le même phénomène dans une étude systématique sur la dessiccation des glandes destinées aux poudres opothérapiques. A 0° et dans le vide, le glutathion et l'acide ascorbique ne sont pas détruits par la dessiccation, ils sont, au contraire, très atteints si la dessiccation s'effectue au-dessus de 15°, et là encore la diminution du glutathion est plus rapide que celle en vitamine C.

Y a-t-il aussi un lien entre les teneurs en acide ascorbique et en glutathion des différents tissus de l'organisme ?

Des méthodes de dosage, aujourd'hui très précises, qui utilisent le pouvoir réducteur de ces deux corps à un *p*H bien déterminé, permettent une vaste enquête sur leur répartition dans les tissus. Le fait essentiel qui se dégage de cette étude est la richesse exceptionnelle de la surrénale aussi bien en dérivés sulfhydrylés qu'en acide ascorbique. Les travaux de Blanchetière et Binet, de Binet et Giroud sont, à cet égard, décisifs. Il importait alors de localiser la répartition de ces oxydo-réducteurs dans le tissu surrénal en comparant la cortico-surrénale et la médullo-surrénale. Grâce aux techniques microchimiques appliquées aux coupes à congélation, les points suivants furent établis :

a. la réaction au nitroprussiate pour le glutathion et la réaction argentique pour l'acide ascorbique sont plus intenses au niveau de la corticosurrénale qu'au niveau de la médullo-surrénale. C'est donc la zone corticale qui est de beaucoup la plus riche.

b. Les différentes zones de la corticale sont elles-mêmes différentes dans leur teneur en acide ascorbique et glutathion, c'est dans la partie la plus interne, la zone réticulée, que se trouvent les taux les plus élevés.

Une localisation aussi élective ne pouvait manquer d'attirer l'attention des physiologistes qui se demandèrent s'il n'existait pas un rapport entre le fonctionnement de la glande endocrine et les oxydo-réducteurs.

Les travaux de A. Giroud et de ses collaborateurs (1940) apportent des données très nouvelles sur les relations entre l'hormone corticale et l'acide ascorbique. Grâce à leur méthode originale de microdosage de l'hormone cortico-surrénale, ces auteurs ont pu suivre les variations de l'hormone en fonction de l'acide ascorbique. Leur technique est basée sur la semi-contraction des chromatophores des écailles isolées du *Cyprinus Carpio*, provoquée par l'hormone corticale.

Szent-Györgyi, le premier, remarque le taux élevé de l'acide ascorbique dans la surrénale et en prévoit l'action.

Les données cliniques, chimiques et physiologiques nous apportent la preuve des rapports entre l'hormone corticale et l'acide ascorbique.

Dans l'avitaminose C, on retrouve des symptômes d'insuffisance surrénale : atrophie musculaire, fatigabilité, troubles du métabolisme de l'eau, ces symptômes peuvent d'ailleurs être très atténués par injection d'hormone corticale ou cortine. Les résultats les plus nets sont fournis

par l'histo-physiologie. Dans les trois zones du cortex : glomérulée, fasciculée et réticulée, la première, considérée comme une zone de repos, a, comparée aux deux autres, une teneur très faible en acide ascorbique, et les travaux de Giroud ont révélé que cette zone est également pauvre en hormone corticale, tandis que les zones fasciculées et réticulées, riches en acide ascorbique, le sont aussi en hormone corticale. L'expérience a montré par des dosages parallèles sur des surrénales de cobayes à divers stades d'avitaminose C que la richesse en hormone corticale diminue en même temps que la teneur en acide ascorbique baisse. Par contre la simple injection d'acide ascorbique provoque une augmentation rapide de l'hormone corticale. Il importe donc qu'une teneur suffisante en acide ascorbique soit réalisée pour que le cortex sécrète normalement l'hormone.

L'acide ascorbique agit, en outre, comme un tampon qui contribue à maintenir constant le potentiel d'oxydo-réduction des tissus et empêche l'oxydation de composés, tels que l'adrénaline par exemple, leur permettant ainsi de rester physiologiquement actifs. M. Kasahara, Y. Nishizawa et S. Hirao ont montré que l'organisme d'un animal carencé en vitamine C détruit l'adrénaline, c'est ainsi que l'injection d'adrénaline à des cobayes scorbutiques n'élève pas leur pression sanguine, alors que l'injection simultanée d'adrénaline et d'acide ascorbique provoque une augmentation de la pression.

L'examen de toutes ces observations nous permet d'affirmer le rôle capital joué par l'acide ascorbique et le glutathion dans le métabolisme cellulaire, et explique l'orientation des recherches qui ont ces dernières années guidé les laboratoires d'hydrologie de nos stations thermales.

L'action sur la teneur en glutathion et sur la charge en acide ascorbique a fait l'objet de différentes publications parmi lesquelles nous citerons : celles de M. Vauthey à Vichy, de M. Uzan à Vals, de nous-même à Cauterets en collaboration avec le professeur A. Puech (de Montpellier) et de Mlle O. Callamand. M. Uzan insiste sur le fait que l'alcalose provoquée par l'action des eaux minérales alcalines fortes augmente la charge tissulaire en acide ascorbique et en facilite la rétention ; il rappelle les observations d'Hopkins et Morgan, Crook et Morgan, montrant que l'action protectrice du glutathion à l'égard de l'acide ascorbique est maximum pour un *p*H voisin de 7,4.

Or la glutathionémie, le glutathion et le soufre tissulaire s'élèvent sous l'influence des cures sulfurées, ainsi que nous l'avons constaté avec Mlle O. Callamand dans une série de recherches entreprises à Cauterets sur des malades en pleine période de traitement thermal.

En 1938, en collaboration avec le professeur A. Puech et Mlle O. Callamand, dans le laboratoire de Cauterets, nous avons, dans le même esprit, étudié les variations de l'élimination urinaire de l'acide ascorbique au cours des cures sulfurées, et nous avons observé que le soufre thermal diminue cette élimination et favorise ainsi probablement l'utilisation par l'organisme de l'acide ascorbique qui y est retenu.

Une conclusion pratique se dégage de ces précédentes observations, c'est qu'étant donné le mutuel appui que se prêtent dans le métabolisme cellulaire le soufre et l'acide ascorbique il est logique, en thérapeutique, d'associer le traitement sulfuré et la vitaminothérapie.

Bibliographie.

BINET (L.) et GIROUD (A.), *C. R. Soc. biol.*, 1928, t. XCVIII, p. 434.

DE CARO (L.), *Z. Physiol., Chem.*, 1934, t. CCXXIII, p. 229.

FLURIN (H.), *Ann. oto-laryngologie*, 1939, nos 9-10, p. 835.

GIROUD (A.), *Presse médicale*, octobre 1940, nos 82-83. — *Bull. Ac. médecine*, 1941, t. CXXIV, p. 408.

GIROUD (A.) et RATSIMAMANGA (A.-R.), *Presse médicale*, mai 1940, nos 40-41.

HOPKINS (F.-G.), *Biochem. J.*, 1921, t. XV, p. 286.

KASAHARA (M.), NISYIZAWA (Y.) et HIRAO (S.), *Klin. Woch.*, 1937, t. XVI, p. 987.

LOEPER (M.), COTTET (J.) et Mlle ESCALIER, *C. R. Soc. biol.*, 1937, t. CXXV, p. 502.

LOEPER (M.) et FLURIN (H.), *Nutrition*, 1937, t. VII, p. 185.

LOEPER (M.) et GARCIN (R.), *Nutrition*, 1937, t. VII, p. 225.

MENTZER (C.), *Th. Pharmacie*, Paris, 1934.

PIERRY, MILHAUD et SEMON, *XIXe Congrès international d'hydr., de climat. et de géologie médicales*, Toulouse, 1933.

PUECH (A.), Mlle CALLAMAND (O.) et MONNIER (P.), *Ann. Soc. hydr. climat.*, 1937-1938, p. 391.

PUECH (A.), FLURIN (H.) et Mlle CALLAMAND (O.), *Presse therm. et clim.*, 1940, no 3406, p. 123.

RÉGNIER (M.-T.), *Th. Pharmacie*, Paris, 1934.

SZENT-GYORGYI (A.), *Biochem. J.*, 1928, t. XXII, p. 1 387.

UZAN (M.), *Presse therm. et clim.*, 1940, no 3413, p. 269.

VAUTHEY (M.), *Ann. Soc. hydr. climat.*, 1938-1939, p. 19.

YAMADA (I.), *The Sei-i-kai medical J.*, Tokio, 1937, vol. LVI, no 8.

LES MICRO-BROUILLARDS ET LE POUMON

PAR

BIANCANI, DELAVILLE et ROUSSEL

I. — Le poumon, voie d'absorption.

Les médecins étaient arrivés depuis longtemps à introduire dans les voies respiratoires, par inhalation, des substances pulvérisées, d'origine thermale ou médicamenteuse. Cependant, malgré ces essais, la voie pulmonaire n'avait pas acquis droit de cité parmi les voies normales d'introduction des médicaments dans l'organisme. Était-ce à cause de l'empirisme des méthodes utilisées ? Était-ce par crainte d'une trop grande fragilité du tissu pulmonaire ? Ou plutôt en raison de la difficulté d'amener les solutions médicamenteuses à un état de division suffisant pour permettre leur pénétration jusque dans l'alvéole pulmonaire ? Nos recherches ont eu pour but de répondre à ces questions.

Dès le mois de janvier 1937, nous communiquions à l'Académie de médecine les résultats de deux années de recherches, pendant lesquelles nous avions fait inhaler à des animaux (cobayes, lapins) des micro-brouillards qui, grâce à leur charge électrostatique élevée, jouissaient d'une grande stabilité. En effet, ces brouillards, stockés dans des sacs de caoutchouc, sont encore nettement décelables huit heures après leur production.

Au mois de juillet 1937, une nouvelle note à l'Académie de médecine résumait nos expériences concernant la réaction du tissu pulmonaire à l'inhalation des micro-brouillards. Et, en mai 1938, nous pouvions assurer que le poumon était susceptible de constituer une voie normale d'administration des médicaments dans l'organisme humain. Nous montrions aussi qu'en connaissant la concentration du médicament par litre d'air inhalé il était possible de doser les médicaments administrés.

Pour étayer cette affirmation, nous nous appuyions sur des recherches entreprises avec Kourilsky sur l'action hypoglycémiante de l'insuline administrée en quantité connue et à l'état de micro-brouillard à des diabétiques. On trouvera les chiffres et les conclusions de ces expériences dans une note récemment présentée à la Société médicale des hôpitaux (21 février 1941).

Ils nous montrent que la voie transpulmonaire peut devenir une voie de choix pour l'introduction de certains médicaments dans l'organisme, voie d'absorption médiate comparable aux voies directes. Le poumon prend ainsi place à côté du tissu cellulaire sous-cutané, du tissu musculaire et des vaisseaux, une place d'honneur peut-être. Mais, avant de la lui décerner, il fallait résoudre une série de problèmes concernant l'état physique des particules inhalées, leur pénétration dans les voies respiratoires, leur absorption au niveau de l'alvéole pulmonaire.

Comme introduction à ces problèmes, nous voulons montrer combien la notion du poumon : *tissu absorbant*, est conforme à la structure anatomique et aux fonctions physiologiques de cet organe, structure et fonctions si parfaitement décrites dans le beau livre de Policard.

Le poumon est, avant tout, un organe vasculaire. Les formations vasculaires y dominent, tant au point de vue physiologique que pathologique. Au niveau des alvéoles, le réseau formé par les capillaires sanguins est un des plus riches et des plus réguliers qui soient dans l'organisme.

D'autre part, l'homme a de 300 à 400 millions d'alvéoles d'un diamètre de $0^{mm},15$, représentant une surface respiratoire moyenne d'une cinquantaine de mètres carrés (Marcus, 1928). Ce qui explique que la quantité de sang contenue dans le système pulmonaire peut aller jusqu'à 25 p. 100 de la quantité totale du sang du corps (Sjöstrand, 1934).

Comme, d'autre part, lorsque la circulation est active, il passe plus de 21 litres de sang par minute dans les poumons, on comprend aisément quelle peut être l'intensité des processus d'absorption au niveau du tissu pulmonaire.

II. — Brouillards et fumées. Les ions lourds médicamenteux.

Pour que les médicaments puissent traverser le poumon et pénétrer dans le sang, ils doivent être soit gazeux, soit réduits à l'état de fines particules solides ou liquides. Quelles dimensions doivent avoir les particules inhalées pour pouvoir cheminer dans les voies respiratoires, atteindre les alvéoles et passer dans les capillaires sanguins ?

Pour répondre à cette question, il suffit de rechercher dans les coupes histologiques de poumons humains des particules de suie, de houille, des particules minérales (Policard) ; ou bien encore, dans des poumons d'animaux, certaines particules inhalées expérimentalement et facilement décelables.

Les particules de suie ont un diamètre de $0\mu,1$ à $0\mu,2$ quand elles sont isolées, et de $0\mu,5$ à $1\ \mu$ quand elles sont agglutinées. Les particules de houille sont un peu plus grosses, les unes ont

0µ5 à 1 ou 2 µ, les autres de 4 à 6 et 10 µ. D'autres particules minérales provenant de roches ont également des dimensions qui varient d'une fraction de µ jusqu'à 6 et 10 µ. Si maintenant nous examinons le poumon d'animaux qui ont inhalé certaines substances pulvérisées, nous constatons que les dimensions des particules au niveau des alvéoles varient également d'une fraction de µ jusqu'à 10 µ environ. Ayant fait inhaler à des cobayes et des lapins des solutions de fer colloïdal à l'état de micro-brouillard, nous avons mis en évidence, dans des monocytes intra-alvéolaires, des particules de fer d'une extraordinaire petitesse, souvent à la limite de la visibilité microscopique (Biancani et Delaville, 1937).

En nous basant sur de tels examens, nous pouvons conclure que les particules inhalées doivent avoir un diamètre de quelques µ au maximum, car nous ne pouvons tenir compte des particules plus grosses ayant un diamètre de 6 à 10 µ qui proviennent très probablement d'une agglutination. Ce processus est particulièrement net avec les émulsions huileuses. Nous avons pu, en effet, réaliser des micro-brouillards extrêmement fins à partir d'émulsions contenant 8 p. 100 d'huile végétale ainsi qu'avec le lipiodol. Or les gouttelettes décelées au niveau du poumon étaient tellement plus grosses que les autres qu'elles ne pouvaient provenir que d'une agglomération au niveau des alvéoles.

Les médicaments doivent donc être très finement pulvérisés pour atteindre le poumon ; dans ce but, nous avons réalisé un générateur de micro-brouillards (Biancani et Delaville, 1937) essentiellement constitué d'un pulvérisateur et d'un dispositif de chicanes ne laissant sortir que les particules les plus fines. Les micro-brouillards ainsi obtenus constituent un véritable système colloïdal dont la phase dispersée est un liquide (solution médicamenteuse) et la phase dispersante un gaz (air ou oxygène) (1).

Micro-brouillards et micro-fumées sont les deux systèmes colloïdaux qui nous intéressent ici.

Dans les expériences que nous avons réalisées, il a été souvent difficile de savoir si le système colloïdal que nous étudions devait être rangé parmi les micro-brouillards ou les micro-fumées, car les minuscules gouttes liquides provenant de la pulvérisation des solutions aqueuses subissaient parfois une évaporation, et les substances dissoutes devenaient des particules solides. Le micro-brouillard se transformait en micro-fumée. Mais inversement les micro-fumées avaient tendance à se transformer en micro-brouillards, car elles sont constituées d'amas moléculaires, véritables noyaux de condensation, intervenant activement dans la formation des brouillards. Les micro-brouillards constituent donc des systèmes colloïdaux beaucoup plus stables que les micro-fumées, et c'est pourquoi nous les considérons comme la forme normale que revêtiront les médicaments inhalés.

Ainsi les micro-brouillards que nous expérimentons sont formés de particules liquides dispersées dans l'air. Dans ces particules se trouvent en dissolution les substances dont nous voulons utiliser les actions pharmacodynamiques. A cet état de division, ces substances ont les propriétés des ions lourds, et leur charge électrique leur confère à la fois une grande stabilité et une intense activité.

III. — L'absorption alvéolaire.

Les ions lourds médicamenteux dispersés dans l'air vont pénétrer dans les voies respiratoires supérieures et se répandre dans les poumons. Nous avons étudié chez l'animal la répartition, dans le parenchyme pulmonaire, de certaines particules inhalées (fer, gouttelette d'huile). Suivant la grosseur de ces particules, et suivant aussi leur nature, elles pénètrent plus ou moins profondément dans les voies respiratoires.

Dans l'étude de l'absorption pulmonaire, un des premiers points à considérer est celui de la ventilation dans les dernières bronchioles et dans les alvéoles. Des recherches importantes ont été entreprises par Haldane et Priestley (1905), et nous trouvons dans le beau travail de Bouthillier (*Le Débit cardiaque*, 1932) une étude complète sur la question. A la suite de ces recherches, nous pouvons envisager dans les voies aériennes deux étages distincts, celui des canaux d'adduction d'air (espace mort) et celui du poumon alvéolaire. La composition de l'air alvéolaire est assez fixe au repos, et elle est fidèlement reflétée par celle

(1) Nous savons, en effet, que phase dispersée et phase dispersante peuvent se présenter sous tous les états physiques, comme le montre le tableau ci-dessous (G. Simon et A. Dognon).

Phase dispersée.	Phase dispersante.	
Gaz.	Liquide.	Mousses. Écume.
Liquide.	Gaz.	Brouillard. Nuages.
Liquide.	Liquide.	Émulsions (lait).
Solide.	Gaz.	Fumée.
Solide.	Liquide.	Solutions colloïdales.
Solide.	Solide.	Verre rubis (particules d'or dans le verre). Verre opale (particules de verre dans un verre différent).

du sang hématosé. Mais Keith (1909), Haldane et Priestley (1919), Sonne (1936) ont montré que cet air alvéolaire n'a pas la même composition dans les diverses régions du poumon. Ces différences s'atténuent si la respiration devient profonde. Elles s'accentuent, au contraire, si la respiration est superficielle, à tel point qu'au cours des petites respirations superficielles certaines zones du poumon ne se dilatent plus du tout et, par conséquent, ne s'aèrent pas.

Nous devons tenir compte de cette ventilation inégale dans les diverses parties du poumon. Qeeman avait déjà montré, en 1927, que les poussières d'origine respiratoire étaient plus abondantes dans les zones sous-pleurales du parenchyme que dans la profondeur. Aussi aurons-nous grand soin, toutes les fois que nous instituons un traitement transpulmonaire, de surveiller la respiration des sujets que nous traitons. Il sera de la plus grande importance de leur faire exécuter des mouvements respiratoires très amples, suivant la méthode préconisée, par exemple, par Pescher. Une gymnastique qui permet une ventilation profonde des alvéoles sera le premier temps de notre action thérapeutique.

Abordons maintenant l'étude des phénomènes fondamentaux qui régissent l'absorption alvéolaire.

Dans nos expériences sur des animaux auxquels nous avions fait inhaler des brouillards provenant d'émulsions d'huile et de suspension de fer, nous avions constaté, après cinq minutes d'inhalation, un afflux de monocytes dans l'alvéole et la présence, à leur intérieur, de particules de fer et de gouttelettes d'huile. D'autres expériences sur l'inhalation d'iodure de potassium à 10 p. 100 transformé en micro-brouillards ne nous avaient révélé chez l'animal aucune réaction du tissu pulmonaire, mais nous avions retrouvé l'iode dans les urines en déplaçant le métalloïde par le perchlorure de fer et en l'extrayant par le chloroforme (Biancani et Delaville, 1937). Ainsi les particules inhalées peuvent s'arrêter au niveau de l'alvéole (rôle des cellules alvéolaires, cellules à poussière) ou passer rapidement dans le sang. Dans ce dernier cas intervient très activement la paroi alvéolaire. Nous savons que, dans la diffusion des gaz dans le sang, à travers l'alvéole pulmonaire, nous avons à considérer, d'une part, la paroi alvéolaire et la couche liquide qui recouvre sa surface, et, d'autre part, l'endothélium vasculaire. Or l'état physique de la paroi alvéolaire peut subir de grandes variations qui auront une certaine importance. Car, si le liquide qui recouvre l'alvéole a une faible tension superficielle, la solubilité de l'oxygène à son niveau en sera augmentée. Or nous savons que ce liquide renferme des lipoïdes qui abaissent la tension de surface et, par conséquent, augmentent la solubilité des gaz. Ces lipoïdes proviennent des cellules alvéolaires qui, comme on le sait, ont une grande activité lipodiérétique. Ainsi voyons-nous pour le poumon, comme pour les autres organes d'absorption, le rôle primordial joué par la tension superficielle.

Organe d'absorption, le poumon est en même temps *organe de fixation* et de *mise en réserve*. Les médicaments qui atteignent l'alvéole pulmonaire sous la forme de micro-brouillards peuvent rapidement diffuser dans le sang, mais, s'ils ont tendance à précipiter ou si le solvant est huileux, ils seront fixés par les monocytes intra-alvéolaires. Ces derniers peuvent subir ultérieurement une dislocation par autolyse, ils peuvent, d'autre part, passer dans l'expectoration. Mais tous ne subissent pas la dégénérescence autolytique, beaucoup vont garder toute leur vitalité et se trouver entraînés vers les bronchioles par le courant liquide venu de l'alvéole. Or, « quand on fait respirer à un animal un air chargé de poussières, au bout d'un certain temps on retrouve des monocytes chargés de ces poussières non seulement dans les cavités alvéolaires, mais encore dans les espaces conjonctifs et dans les capillaires lymphatiques péribronchiques. C'est par la voie de ces lymphatiques que ces cellules chargées de poussière gagnent les ganglions lymphatiques ou les espaces sous-pleuraux » (Policard). Les substances actives en dissolution dans une huile ne pourraient-elles pas ainsi être mises en réserve et diffuser lentement ? Un tel ralentissement dans la diffusion aurait de grands avantages dans le traitement de certaines affections pulmonaires; les actions antiseptiques, en particulier, pourraient bénéficier d'un tel mécanisme.

IV. — Dosage et activité pharmacodynamique des micro-brouillards.

Des recherches expérimentales entreprises sur l'animal et sur l'homme montrent l'efficacité de la voie transpulmonaire dans l'introduction des médicaments dans l'organisme.

A ce propos, nous signalerons les travaux récents de Dautrebande et de ses élèves sur les actions générales de substances pharmacodynamiques introduites dans l'organisme par la voie transpulmonaire (1941). Les auteurs ont montré les effets rapides obtenus, soit chez l'animal, soit chez l'homme, par des inhalations de micro-brouillards de carbaminocholine, d'atropine,

d'éphédrine, de phénylaminopropane, d'adrénaline, de caféine, de théobromine, de strychnine, de véronal, de luminal, d'évipan, de chlorure de calcium et de chlorhydrate d'ammoniaque.

Dans un travail sur le traitement des affections broncho-pulmonaires présenté à l'Académie de médecine en 1940 (Biancani et Roussel, 1939-1940), nous nous étions particulièrement attachés à l'étude des médicaments qui agissent sur le vago-sympathique. Les résultats rapides que nous avions obtenus, en particulier avec l'éphédrine, trouvaient leur confirmation expérimentale dans les belles recherches physiologiques de Binet (1939-1940) (1).

Mais il ne suffit pas d'obtenir par la voie pulmonaire des résultats rapides, il faut pouvoir doser d'une manière précise les substances inhalées et mesurer les effets produits. Il faut établir une relation entre ces deux grandeurs. Alors, mais alors seulement, nous pourrons nous permettre de comparer la voie transpulmonaire aux autres voies d'absorption, et en particulier aux voies sous-cutanées et intraveineuses.

Nous avions tout d'abord pensé faire inhaler les micro-brouillards dans une salle appropriée, et, en 1938, nous avions fait construire sur une des terrasses de la Faculté de médecine une cabine d'inhalation. Mais avec ce dispositif la quantité de médicaments inhalés est difficile à déterminer rigoureusement. Le procédé qui nous a paru de beaucoup le plus pratique et le plus rigoureux est celui du ballon relié, d'une part, à un générateur gradué, et, d'autre part, à un masque à soupapes. On peut ainsi connaître avec précision la teneur du micro-brouillard en substance active, et, sachant d'autre part le volume du ballon dans lequel le brouillard est stocké, il est facile de déterminer ce que le sujet en expérience a absorbé. C'est à l'aide de ce dispositif que nous avons pu déterminer le nombre d'unités d'insuline que nous faisions inhaler à nos diabétiques.

V. — Applications des micro-brouillards en thérapeutique.

Nos recherches sur l'insulinothérapie par voie transpulmonaire, les résultats expérimentaux que Dautrebande et ses collaborateurs viennent de publier montrent que cette voie d'administration des médicaments est susceptible d'une large application en thérapeutique.

La voie transpulmonaire nous semble particulièrement indiquée quand on désire soumettre le malade à une action lente et prolongée. Car il est possible de laisser le patient pendant un temps assez long sous l'action du brouillard médicamenteux. On réalise ainsi une véritable *perfusion*, et nous pensons que l'on obtient par ce moyen une imprégnation lente de l'organisme, tout en évitant une action brutale du médicament. Cette méthode donnerait certainement des résultats intéressants dans le traitement des comas barbituriques, où on pourrait faire inhaler des solutions de sels de strychnine pendant toute la durée du coma, de préférence à des injections intraveineuses de cet alcaloïde.

De même, dans le coma diabétique, il serait préférable de procéder à l'administration lente et continue d'insuline par voie pulmonaire plutôt que de recourir à l'injection de fortes doses d'hormone. On éviterait ainsi de passer brusquement de l'hyperglycémie à l'hypoglycémie insulinique. Il serait possible de se rapprocher du processus physiologique normal, lorsque la glande intacte déverse d'une façon continue la sécrétion hormonale dans l'organisme.

Nous pensons que ce mode d'administration des agents thérapeutiques doit retenir l'attention des médecins, qui y trouveront un procédé inoffensif d'absorption prolongée de certains médicaments.

Il est aussi intéressant de l'utiliser pour le traitement local des affections des voies respiratoires. Outre les antiseptiques qui étaient à peu près les seuls médicaments utilisés par inhalation, nous proposons l'emploi de ce procédé pour l'administration des vaccins, étendant ainsi au poumon la méthode de vaccination locale préconisée par Besredka.

En résumé : nous voyons qu'il est possible, sans léser le tissu pulmonaire, d'utiliser l'énorme surface et la riche vascularisation du poumon pour faire pénétrer, par les voies aériennes, les médicaments à l'état de micro-brouillard. Nous voyons aussi qu'en dehors des actions locales déjà utilisées et susceptibles d'être multipliées on peut soumettre l'organisme à une médication lente et prolongée, véritable *perfusion thérapeutique*, et réaliser, grâce aux hormones, une action continue comparable à celle produite à l'état normal par la sécrétion glandulaire.

(1) Dans nos recherches, nous avions eu recours à deux procédés techniques différents. Nous avions utilisé tantôt un appareil générateur de micro-brouillards à niveau constant, soumettant nos malades à l'action prolongée des médicaments dans une salle d'inhalation, ou une tente faciale, tantôt un appareil générateur de micro-brouillards à récipient gradué, le sujet respirant alors le contenu d'un ballon à l'aide d'un masque à soupapes.

Le Gérant : Dr ANDRÉ ROUX-DESSARPS. 5193-39. — Imprimé en France, à l'Imprimerie CRÉTÉ, CORBEIL.

REVUE ANNUELLE

LES MALADIES INFECTIEUSES EN 1941

PAR

Ch. DOPTER

Membre de l'Académie de médecine.

On ne saurait craindre d'être démenti en déclarant que le trouble apporté par la guerre et les événements tragiques de l'été dernier n'a pas été sans influence sur la pénurie générale des travaux habituellement consacrés à l'étude des maladies infectieuses. Certes, ces dernières ont été peu fréquentes, et le matériel d'étude a été réduit, mais on peut bien admettre que les circonstances n'ont pas permis à la production scientifique de se donner libre cours, sans oublier que la prise de connaissance des publications étrangères a souffert des difficultés des communications. Il n'en est pas moins vrai que des efforts méritoires ont été tentés par les sociétés savantes et les chercheurs pour faire connaître les acquisitions nouvelles sur les rares infections qui ont sévi dans la population, aussi bien civile que militaire.

États typhoïdes.

La symptomatologie des états typhoïdes s'est fort peu enrichie ; signalons cependant une bonne étude clinique sur la spondylite typhique due à Lepera (*Revista End. Americ. de endocrinologia, immunologia y quimioterapia*, juillet 1939) où l'auteur a rassemblé un certain nombre d'observations qui lui ont permis de tracer le tableau clinique connu de cette complication typhoïdique et d'en exposer la thérapeutique.

Les hémiplégies qui se développent au cours de la fièvre typhoïde ne sont pas toutes tributaires des lésions des artères du cerveau ; suivant Egas Moniz, Loff et Imaginario (*Ac. de médecine*, 4 juin 1940), elles peuvent reconnaître pour cause une thrombose de la carotide ; les auteurs en auraient observé six cas ; ils rapportent notamment l'observation d'un malade qui, à la suite d'une dothiénentérie, a présenté une thrombose de la carotide interne droite et de la carotide externe gauche ; il a survécu : l'irrigation dans le domaine de cette dernière s'est rétablie à la faveur des anastomoses qui se sont produites avec l'artère du côté opposé, au niveau du cou et de la base du crâne.

La fièvre typhoïde du nourrisson a fait l'objet d'une communication de Grenet, Mlle Gautheron, Mme Aupinel et Mlle Saulnier à la *Société de pédiatrie*, 19 novembre 1940. Les auteurs ont observé cinq cas de typhoïde et de paratyphoïde du nourrisson ; quatre d'entre eux ont été groupés entre avril et mai. Les symptômes cliniques ont été assez variés. C'est également ce qu'a observé Cathala dans quatre cas qui se sont manifestés d'une façon différente. D'ailleurs, pour Ribadeau-Dumas, cette fièvre typhoïde du premier âge revêt généralement l'allure d'une septicémie sans symptômes entéritiques ; seule l'hémoculture permet de faire le diagnostic. D'après Lesné, la cause de ces états typhoïdes doit être attribuée aux souillures du lait, actuellement plus fréquentes qu'avant la guerre ; aussi demande-t-il une surveillance stricte des laits entiers ou écrémés, comme aussi le contrôle de la pasteurisation.

Il semble que, dans le domaine de l'épidémiologie, tout a été dit sur les causes étiologiques des états typhoïdes ; c'est ce qui explique sans doute la rareté des faits rapportés par les hygiénistes. Il ne sera peut-être pas inutile de signaler ici l'histoire d'une « porteuse » de bacilles typhiques ; elle vient d'ailleurs à l'appui des faits du même ordre qui ont été signalés au début de ce siècle par les épidémiologistes allemands. Soper (*Bull. of New York Acad. of med.*, octobre 1939), a observé en effet une femme qui causa, partout où elle passa, un nombre impressionnant de fièvres typhoïdes : de 1901 à 1906, treize personnes contractèrent cette infection à son contact; en 1907, sur onze personnes vivant dans la maison où elle était cuisinière, six furent atteintes. Arrêtée par la police, parce qu'elle refusait de subir les examens bactériologiques nécessaires, elle fut internée dans une chambre d'hôpital, puis dans un bungalow ; on constata à cette époque des bacilles typhiques dans les selles. Au bout de trois ans, elle fut relâchée à condition qu'elle ne ferait plus fonction de cuisinière ; mais elle ne tarda pas à reprendre cette profession ; c'est alors qu'elle provoqua une épidémie de vingt cas. Elle fut retrouvée par Soper et internée à nouveau dans un hôpital où elle fut employée au laboratoire. Elle mourut hémiplégique en 1938. Depuis le début de son « portage », elle fut la cause de cinquante-trois cas de fièvre typhoïde. Malgré le scepticisme qui entoure généralement de telles observations, leur valeur ne saurait être méconnue pour expliquer l'éclosion d'atteintes disséminées dans le temps et l'espace, qui reconnaissent pour cause un sujet sain qui dissémine le bacille typhique partout où il séjourne ; à cet égard les employés préposés à l'alimentation des particuliers ou des collectivités sont particulièrement redoutables.

Malgré les difficultés du temps, des études biologiques ont été poursuivies :

Gastinel et Reilly (*Soc. de biologie*, 23 novembre 1940) ont montré qu'à des doses bien moindres que par la voie veineuse les antigènes glucido-lipidiques du bacille typhique, quand ils sont mis en contact avec le système neuro-végétatif abdominal, provoquent des lésions congestives de l'intestin avec hyperplasie des plaques de Peyer. Ces résultats expérimentaux prouvent leur rôle pathogène et confirment l'opinion émise, il y a plusieurs années, par Reilly sur la pathogénie des lésions intestinales de la fièvre typhoïde.

On sait actuellement que, à l'image des bactéries à Gram négatif, le bacille typhique contient un antigène somatique O ; mais, contrairement à la grande majorité de ces germes, il contient également un antigène dit « de virulence », désigné sous le nom d'antigène Vi. Boivin, à qui revient le mérite d'avoir spécifié la nature glucido-lipidique de ces deux antigènes, a fait connaître à l'*Académie de médecine*, dans sa séance du 4 février 1941, le résultat de ses recherches qui ont motivé toute une série de publications antérieures. Tout d'abord, on connaît des souches de bacille d'Eberth qui ne renferment que l'un ou l'autre de ces deux antigènes et d'autres qui n'en contiennent aucun. D'autre part, la présence simultanée de ces deux éléments est une condition nécessaire, bien que pas toujours suffisante, pour assurer à la bactérie un haut caractère de virulence. De plus, ils doivent être considérés, d'après les recherches de l'auteur, comme responsables de l'action vaccinante du bacille typhique. Un seul de ces antigènes est capable de vacciner la souris contre l'infection expérimentale ; chacun détermine la formation d'anticorps, mais l'intervention de l'un des anticorps O et Vi est suffisante pour que l'action anti-infectieuse puisse s'exercer. Assurément, d'après Boivin, un vaccin préparé avec une souche ne renfermant que le seul antigène O est doué d'efficacité ; mais celle-ci semble plus certaine si la souche contient à la fois les deux antigènes, car alors il est capable de conférer au sérum des sujets auxquels il est injecté non seulement un pouvoir anti-infectieux, mais aussi anti-endotoxique.

La *vaccination préventive* contre les états typhoïdes a suscité quelques travaux du plus haut intérêt.

La guerre et le rassemblement des troupes qu'elle a provoqué ont permis, s'il en était encore besoin, de juger de l'efficacité de la méthode. Rappelons qu'en 1914, alors qu'à peine quelques dizaines de milliers d'hommes avaient pu être vaccinés, le début des hostilités avait été marqué par une avalanche d'atteintes typhoïdes qui contribuaient à décimer les effectifs. On sait que la vaccination antityphoïdique, puis antitypho-paratyphoïdique, a fini par enrayer le fléau, si bien que, contrairement à tout ce que l'histoire des guerres antérieures avait enseigné, la morbidité typhoïdique avait subi un tel déclin qu'elle pouvait être considérée comme quantité négligeable. En septembre 1939, tout mobilisé était déjà vacciné, les jeunes classes comme les anciennes ; si les anciennes n'avaient reçu que du TAB, les jeunes avaient été vaccinés avec le vaccin triple (TAB + anatoxine diphtérique + anatoxine tétanique), suivant la méthode des vaccinations associées de Ramon et Zœller De plus, par mesure de précaution, tout homme reçut, dès le début des hostilités, une injection de rappel. D'après de Lavergne (*D'une guerre à l'autre*; *Conférence des Voix latines*, avril 1940), après six mois de campagne, le nombre des états typhoïdes observés aux armées ne s'est élevé qu'à quelques dizaines. N'est-ce pas là la preuve la plus évidente du succès de la méthode ?

Un tel résultat, éminemment satisfaisant en raison de la protection dont l'armée a hautement bénéficié, est de nature à réduire à néant les objections dressées contre l'efficacité de la vaccination par R. Rendu (*Soc. nat. de médecine et des sciences médicales de Lyon*, 1er mai 1940). Pour l'auteur, qui a comparé entre elles les courbes de la fièvre typhoïde pendant la guerre de Sécession, puis en 1871 dans l'armée allemande, et de la guerre de 1914-1918, ces courbes sont presque identiques ; il en conclut que, en campagne, la fièvre typhoïde s'éteint d'elle-même, et que la vaccination ne joue, dans ce déclin, qu'un rôle secondaire. Avant l'expérience acquise par la guerre récente, on pouvait répondre qu'avec sa durée de quatre ans et les nombreux effectifs mobilisés, la guerre de 1914 n'était pas comparable aux précédentes, et que les appels successifs de jeunes classes au cours même des hostilités avaient contribué à des apports d'éléments éminemment réceptifs qui, sans la vaccination, auraient payé leur tribut à l'infection et prolongé ainsi, sans aucun doute, la morbidité typhoïdique. Au demeurant, les faits observés pendant la guerre de 1939-1940 sont de nature à clore la discussion, puisque la fièvre typhoïde, cette « compagne inséparable des armées en campagne » (Kelsch), ne s'est manifestée que dans des proportions tellement minimes qu'on peut conclure à sa presque non-existence. Voudra-t-on prétendre que ce résultat impressionnant aurait été observé et obtenu sans la vaccination ?

Ces faits ont eu pour conséquence, après avis de l'*Académie de médecine* (séance du 3 septembre 1940), la promulgation d'une loi (26 novembre 1940) instituant l'obligation de la vaccination au TAB pour certaines catégories de personnes ; par cette loi, en effet, la vaccination est obligatoire pour tout adolescent entrant dans un camp de la jeunesse ; elle stipule en outre que le Ministre-secrétaire d'État à l'Intérieur peut instituer par arrêté l'obligation de ladite vaccination pour tous les sujets de dix à trente ans, résidant dans les zones du territoire menacées par une épidémie d'états typhoïdes ; enfin la vaccination triple doit être pratiquée chez tous les sujets précédents qui ne peuvent établir qu'ils ont déjà bénéficié de l'une ou de l'autre des vaccinations simples.

A la *Société de pédiatrie* (17 décembre 1940), une discussion s'est engagée sur la question de la vaccination antityphoïdique chez l'enfant, à la suite d'une communication de Boulanger-Filet ; à ses yeux, la fièvre typhoïde dans le bas âge est plus fréquente et plus grave qu'on ne le pense généralement ; d'où la nécessité de la mise en œuvre de la vaccination simple ou associée. Le moment le plus favorable pour cette pratique semble être l'âge de dix-huit à vingt mois ; il paraît plus avantageux, pour assurer l'immunité et éviter les réactions, de fractionner les doses à employer, mais sans réduire la dose totale ; il rappelle la nécessité des revaccinations et d'un examen clinique préalable.

Cet avis est partagé par Coffin qui juge la vaccination nécessaire chez l'enfant, même chez l'enfant débile, plus exposé que tout autre aux complications de la fièvre typhoïde. Il préconise la technique des doses fractionnées en trois à cinq injections espacées d'au moins quinze jours, et la dilution du vaccin dans une quantité égale d'eau physiologique. Cambassédès signale cependant que les doses fractionnées ne mettent pas à l'abri des fortes réactions. Pour Robert Clément, le lipo-vaccin, dont E. Terrien vante l'emploi pour éviter ces dernières, entraîne parfois, lui aussi, des réactions. Lesné, partisan de la vaccination, estime que doivent y être soustraits les enfants atteints de tuberculose évolutive, de néphrite, d'eczéma et d'asthme ; il conseille une injection de rappel à pratiquer un an après la première vaccination, et la revaccination à dix et à vingt ans.

L'efficacité de la vaccination antityphoïdique est d'ores et déjà bien établie ; néanmoins, il est des organismes qui s'immunisent mal ou insuffisamment et qui, bien que vaccinés, contractent la fièvre typhoïde. Ce sujet, sur lequel un certain nombre d'auteurs ont antérieurement insisté, a été traité par Sohier et Paraire à propos des cent vingt-huit cas qu'ils ont observés. D'après leurs observations, il apparaît que 85 p. 100 des atteintes observées dans ces conditions se produisent peu de temps après la vaccination, alors, sans doute, que l'immunité n'est pas encore solidement établie. Parmi elles, il en est de légères, mais aussi de graves, et même mortelles, mais en moins grand nombre cependant que chez les non-vaccinés. Leur éclosion est tributaire de la technique utilisée, comprenant, outre la qualité des vaccins, les doses employées, le nombre des injections et l'intervalle qui les sépare. Pour les auteurs, les sujets ayant reçu trois injections espacées de huit à vingt jours sont moins fréquemment atteints que ceux qui ont reçu seulement une ou deux injections ; d'ailleurs, chez les trivaccinés, la fièvre typhoïde est le plus souvent légère, jamais mortelle. Aussi la pratique des vaccinations associées qui nécessitent trois injections à quinze jours d'intervalle réduit-elle considérablement la morbidité typho-paratyphoïdique. Il est à remarquer enfin que la plupart des cas survenus chez ces vaccinés sont causés par le bacille paratyphique B.

Deux accidents mortels ont été observés par Harvier (*Ac. de médecine*, 22 octobre 1940) : choc avec collapsus d'emblée, rebelle à l'adrénaline. A l'autopsie : perturbations vaso-motrices caractéristiques du choc, puis hypertrophie du thymus associée, dans l'un des cas, à des lésions endocriniennes latentes.

Signalons, en terminant ce chapitre, les recherches de Ramon et Boivin (*Soc. de biologie*, 11 janvier 1941) qui ont établi une nouvelle formule de vaccin triple (TAB + anatoxine diphtérique + anatoxine tétanique) : la quantité de germes typho-paratyphiques a été sensiblement diminuée ; de plus, après chauffage à 56°, pendant 1 h. 15, le vaccin est formolé. Ce vaccin présenterait l'avantage de ne provoquer que rarement des réactions, revêtant un caractère bénin.

Dysenterie bacillaire.

Il n'est pas d'exemple qu'une armée en campagne ne paie pas un tribut plus ou moins lourd à la dysenterie épidémique, à savoir la dysenterie bacillaire. Il en a été ainsi en 1870, en 1914-1918 ; il en a été de même pendant la guerre récente. Sans qu'on soit encore en possession du chiffre de la morbidité qu'elle a causé parmi nos troupes, on peut affirmer qu'il s'est montré assez élevé ; mais il semble qu'elle ait sévi plus particulièrement chez les prisonniers, à une époque où d'ailleurs les hostilités étaient terminées.

De nombreux faits ont été recueillis et étudiés

par les médecins français qui ont poursuivi à cette occasion des recherches intéressantes qui ont contribué à étendre nos connaissances sur cette question. Le lecteur trouvera dans ce numéro un article de Gounelle qui le mettra au courant du résultat de leurs observations et des acquisitions nouvelles qui en résultent.

Il est certain que les armées étrangères ont payé également leur tribut. D'ailleurs des publications ont vu le jour en fin 1939 et au début de 1940, montrant que la dysenterie bacillaire a sévi dès le début de la campagne de Pologne, avec une intensité assez marquée, parmi les troupes allemandes (on ne possède encore aucun renseignement sur la façon dont elle s'est comportée dans les effectifs polonais). C'est ce qui résulte des observations de R. Gyantenberg (*Deutsche med. Woch.*, 15 décembre 1939), de D. Hœring et H. Mai (*Münsh. med. Woch.*, 23 février 1940), de E. Rodenwadt (*Deutsch. med. Woch.*, 1939, p. 1 680), de H. Otto (*Klinische Woch.*, 1er mars 1940). Comme on pouvait s'y attendre, car c'est la règle, les diverses variétés connues de bacilles dysentériques se sont partagé l'étiologie microbienne de cette dysenterie épidémique : bacille de Shiga, bacilles du groupe Flexner (Flexner et Y. de Hiss), bacilles de Sonne-Duval qui, en certains épisodes se sont montrés à l'état prédominant. Mais la plupart de ces auteurs insistent sur l'importance des causes secondes et occasionnelles, telles que la fatigue et le surmenage, l'alimentation insuffisante, l'absorption de fruits verts, etc., tous facteurs que connaissent bien les épidémiologistes. Tous insistent également sur le rôle joué, pour la propagation et l'extension de l'infection, par les formes frustes, les diarrhées d'apparence banale, éminemment redoutables parce qu'elles passent facilement inaperçues. Quant au traitement, il a consisté dans la thérapeutique classique ; sérum antidysentérique dans la Shiga-dysenterie, purgatifs répétés, astringents et narcotiques dans les autres formes ; le bactériophage semble avoir donné quelques résultats ; la transfusion du sang a été tentée avec quelques succès dans les formes graves.

Et, pendant que la dysenterie sévissait sur tous les fronts, les laboratoires continuaient des recherches d'ordre biologique commencées déjà depuis plusieurs années ; c'est ainsi que Boivin, Delaunay et Sarciron (*Soc. de biologie*, 19 octobre 1940) faisaient connaître comment le bacille de Shiga, qui contient une endotoxine et une exotoxine, se libère de ces produits toxiques, dans le milieu ambiant ; à cet égard, l'exotoxine qui, par sa nature protéique, se rapproche assez étroitement des toxines diphtérique et tétanique, s'en sépare par le fait qu'elle s'accumule en abondance dans la cellule bactérienne avant d'opérer sa diffusion au dehors. Cette libération s'effectue aussi bien durant la période vivante des germes (excrétion) qu'après leur mort (autolyse).

On doit d'ailleurs à Boivin un travail d'ensemble (*Journal d'immunologie*, mars 1940) qui résume l'état de nos connaissances, auxquelles il a fortement contribué, sur les différences de nature et d'effets des deux toxines du bacille de Shiga. Toutes ces acquisitions nouvelles d'ordre biologique ont été étudiées également dans l'excellente thèse d'Eug. Bézieaud (*Thèse de Paris*, 1940) sur les *Toxines et antigènes des bacilles dysentériques.*

Infection mélitococcique.

La mélitococcie a peu fait parler d'elle pendant cette année de guerre. Elle semble avoir sévi cependant avec une certaine intensité dans la région de l'Est, du moins d'après les renseignements verbaux que j'ai pu recueillir. De fait, M. Perrin, Pierquin et Leichtmann (*Société de médecine de Nancy*, 17 janvier 1940) n'hésitent pas à déclarer que les atteintes de brucellose sont de plus en plus nombreuses sur cette partie du territoire. Leurs formes cliniques sont des plus variées, à tel point qu'on est constamment obligé d'y penser quand on se trouve en présence de syndromes d'aspects très divers. En effet, en dehors de la forme classique, on observe des formes aiguës malignes, de même aussi des formes « mono-épisodiques bénignes », des formes viscérales multiples, des formes nerveuses polymorphes, parmi lesquelles se rangent les méningo-neuro-brucelloses.

De leur côté, E. et A. Ledoux (*Soc. méd. des hôpitaux*, 17 janvier 1941) ont rapporté une observation de brucellose ayant présenté en deux ans trois poussées successives, séparées par des intervalles de santé, du moins apparente. Ils attribuent ces formes à tendance chronique à des déterminations hépatiques qui constitueraient un véritable gîte microbien hépato-biliaire. E. Ledoux (*Soc. de cardiologie*, 18 février 1940) a rapporté un fait d'endocardite dû à l'*abortus bovis.*

Le diagnostic bactériologique s'est enrichi d'une nouvelle méthode d'agglutination qui peut être pratiquée, pour ainsi dire, au lit du malade. L.-C. Brumpt (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, 20 avril 1940) emploie comme antigène une émulsion mère de *B. abortus* dans du citrate de soude et formolée à 0,2 p. 100. A une grosse goutte déposée sur une lame, on ajoute une petite goutte de sang du malade ; après mélange, et

au bout de une à quatre minutes, les agglutinats se montrent au pourtour de la goutte. Résultats parallèles à ceux de la technique classique.

Infection méningococcique.

Peu après leur début, les hostilités ont été marquées par une recrudescence de la méningococcie, qui s'est abattue sur toute la population, aussi bien dans la zone des armées que dans la zone de l'intérieur.

Elle a été l'objet de maints travaux, dont la plupart ont été consacrés à la nouvelle thérapeutique par les sulfamides, dont, le plus généralement, l'action curative s'est montrée remarquable. Pour éviter les redites inutiles, l'analyse de ces travaux ne nous retiendra pas ici, car elle a été faite, il y a peu de mois, dans deux revues annuelles qui ont rendu compte des observations recueillies depuis l'an dernier ; la revue de Harvier et M. Perrault (*Paris méd.* du 2-9 novembre 1940) consacrée à la thérapeutique, et la revue de P. Lereboullet et Saint-Girons (*Paris méd.* du 7-14 décembre 1940) consacrée aux maladies des enfants. Le lecteur y trouvera réunies toutes les opinions concernant le choix du sulfamide, la conduite du traitement, le choix de la voie d'introduction, l'exclusivité de son emploi, ou bien son emploi combiné avec celui du sérum antiméningococcique, que ce dernier soit utilisé de concert avec le sulfamide, ou tout au début du traitement, en attendant que soit atteinte la concentration maximum du sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien, ou bien encore qu'on ne fasse appel au sérum qu'en cas de sulfamido-résistance. A cet égard, le dernier travail paru sur le sujet est celui de Gernez et Huricz (*Presse médicale*, 8-11 janvier 1941) qui met très clairement au point la question, dont les progrès réalisés durant cette année ne sauraient être méconnus ; elle n'est toutefois pas encore entièrement résolue.

Une mention spéciale doit être réservée à la *sulfamido-prophylaxie* qui a été tentée par plusieurs auteurs en vue d'enrayer l'extension de la méningococcie, soit dans des familles, soit dans des collectivités infectées.

C'est ainsi que d'après Huber (*Soc. méd. des hôp.*, 8 mars 1940), le Dr Aublant, directeur du service d'hygiène de Seine-et-Oise, a pu éteindre une épidémie de trente cas en administrant dans l'entourage des malades du dagénan ou du 1162 F. Marquézy, L. Brumpt et J. Thomas (*Idem*, 6 avril 1940) ont appliqué le 1162 F aux porteurs de méningocoques : 3 grammes par jour (doses fractionnées) par voie buccale, pendant trois jours, puis 2 grammes pendant deux jours, 1 gramme pendant trois jours. A la suite de ce traitement, le méningocoque avait disparu du rhino-pharynx dans 97,5 p. 100 des cas. Mais ces résultats ne sont que transitoires, car on assiste, à bref délai, à la réapparition du germe. Mais, si la stérilisation définitive n'est pas toujours obtenue, il est à noter que, partout où la méthode a été appliquée, aucune nouvelle atteinte de méningococcie n'a plus été observée. Celice, Labougle et Isidor (*Idem*, 12 avril 1940) ont fait des constatations du même ordre dans quatorze collectivités différentes.

Infection pneumococcique.

En dehors de la thérapeutique qui a joué, cette année encore, un rôle de premier plan dans l'histoire de la pneumococcie, quelques publications ont présenté un certain intérêt.

On sait combien est compliquée la technique de l'identification des pneumocoques dans un cas déterminé. A. Diharce et E. Lacalba (*Rev. med. Latino-Americana*, janvier 1940) l'ont simplifiée très heureusement en employant le phénomène de Neufeld : action agglutinante des divers sérums spécifiques sur le pneumocoque contenu dans une parcelle de crachats, examinée au microscope.

E. Rist et André Sicard (*Ac. de médecine*, 28 juin 1940) ont relaté l'histoire d'une infection pneumococcique qui a présenté des localisations diverses ; en un peu plus de deux mois, le malade fit successivement une pneumonie gauche, une péricardite purulente, deux foyers de péritonite suppurée, un abcès du poumon droit et un autre au poumon gauche. Aucun des moyens médicaux utilisés, même les sulfamides, ne donna de résultats ; seule la chirurgie amena la guérison.

Une étude intéressante a été consacrée par J. Troisier, Bariéty et Drouet (*Presse médicale*, 25 février 1941) aux pneumococcies prolongées ; sous cette dénomination, ils comprennent les pneumonies franches dont la crise est simplement retardée, les pneumonies à rechutes ou migratrices, les infections pulmonaires à début progressif avec les signes de congestion plutôt que de pneumonie, pouvant se prolonger pendant plusieurs semaines, et présentant des images radiologiques diverses ; une série de radiographies montrent les aspects très différents qu'on peut rencontrer en pareil cas.

La question du traitement par les sulfamides reste à l'ordre du jour :

Les *méningites* pneumococciques, dont le pronostic était régulièrement fatal avant l'emploi de ces substances, subissent, dans la plupart des cas, une amélioration considérable aboutissant à la guérison. Ici encore, le lecteur voudra bien se reporter à *Revue annuelle* d'Harvier et Per-

rault (*Paris médical*, 2-9 novembre 1940), qui ont rapporté les principales publications qui ont traité cette question. On consultera également avec avantage la revue générale due à Huriez et J. Paris (*Gazette des hôp.*, 1940, nos 9 et 10) qui tracent d'une façon précise la conduite du traitement par les sulfamides. Reste la question de leur action sur la *pneumonie*.

Les constatations de Lefèvre de Arric (*Presse médicale*, 16 avril 1940) reposent sur 50 cas observés à Bruxelles en février de l'an dernier ; 25 ont été traités par les moyens usuels, et 25 par le dagénan. Les résultats ont été bien supérieurs dans cette série (mortalité : 12 p. 100) que dans la série témoin (mortalité : 40 p. 100). De plus, dans la série en expérience, la défervescence s'est montrée beaucoup plus rapide, et la durée de l'affection a été réduite.

Alessandri, Armijo, Garcia et Rosenblitt (*Presse médicale*, 11-14 septembre 1940) ont traité 122 malades : dans 80 p. 100 des cas, la température tombe dans les quarante-huit heures; la mortalité = 32 p. 100, la mortalité habituelle atteignant 18,5 p. 100 au Chili. Certains cas ont reçu le dagénan de concert avec du sérum antipneumococcique : aucun décès; de plus, la guérison est plus rapide qu'avec la sulfapyridine seule.

Bons résultats également obtenus par G. Nicolle et G. Oberlé (*Ann. de méd. et de phar. coloniales*, 1939, p. 719) chez les noirs, en milieu tropical, avec le dagénan : 4 grammes pendant quarante-huit heures, puis doses dégressives pendant quelques jours, les doses étant calculées d'après la chute de la température et l'amélioration des signes fonctionnels et généraux. En résumé, l'action du médicament s'est montrée remarquable chez cette catégorie de sujets dont les pneumonies présentent habituellement un haut caractère de gravité.

Enfin, deux faits nouveaux sont de nature à montrer l'action curative de la sulfapyrine dans la *péritonite* pneumococcique : c'est tout d'abord, venant après celles de Sager et Raffal, (1938) et de Teasdale (1939), l'observation de Maugham (*British med. Journal*, 1940, p. 299) : péritonite compliquée de septicémie, puis d'empyème bilatéral ; drainage des séreuses péritonéale et pleurale et sulfamidothérapie massive par le dagénan ; guérison. Puis celle de Huriez et J. Paris (*Gazette des hôp.*, 5-8 mars 1941) ; péritonite à point de départ génital : laparotomie, appendice sain; pus péritonéal à fausses membranes ; cocci encapsulés à Gram positif, traitement par le dagénan par voie orale et intramusculaire ; guérison. Il est vraisemblable qu'en maintes circonstances de ce genre l'association du bistouri et des sulfamides donnera d'aussi heureux résultats.

Infection streptococcique.

Voici une série imposante de 998 malades atteints d'érysipèle observés entre 1929 et 1939 par A. Hogue, Wolf et Prin (*The J. of the Am. med. Association*, 23 décembre 1939). Les auteurs insistent sur l'impressionnante diminution de la mortalité entre 1937 et 1938, au cours desquelles le traitement sulfamidé a été institué : de 17 à 18 p. 100, elle tombe à 2 p. 100. Ces faits confirment ceux qui ont été publiés antérieurement.

L'empyème à streptocoque hémolytique peut également bénéficier de cette médication. Leahy (*New-York State J. of Medicine*, 1er mars 1940) en présente sept cas qui ont guéri en six semaines ou quatre mois : la baisse de la température fut progressive, en neuf à quarante-cinq jours ; trois fois on dut pratiquer une thoracotomie suivie de drainage et d'irrigation au Dakin. Ces sept malades ont guéri.

C'est avec des injections pleurales de 1162 F, que Lemierre, Mlles Bonnenfant et Dufresne ont guéri un malade atteint de tuberculose pulmonaire et présentant un épanchement pleural sérofibrineux, riche en streptocoques, développé au cours d'une scarlatine (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, 19 avril 1940).

Lemierre (*Idem*, 23 août 1940) montre combien s'est transformé le pronostic des néphrites érysipélateuses depuis l'emploi des sulfamides ; les poussées aiguës survenant au cours de néphrites chroniques chez de tels malades, comme aussi les néphrites aiguës précoces qu'il a pu observer et traiter, ont pris rapidement, sous l'influence de la sulfamidothérapie, une évolution favorable.

Diphtérie.

Peu d'acquisitions nouvelles dans le domaine clinique : notons cependant l'observation de Janbon, Bigonnet et Mlle Payan (*Pédiatrie*, 1940, p. 53) concernant un syndrome secondaire malin de diphtérie avec insuffisance cardiaque aiguë et atteinte du système nerveux qui a fini par céder à une strychnothérapie intensive : angine diphtérique grave d'emblée traitée dès le début par le sérum et la strychnine. Amélioration. Le vingt-troisième jour, accidents secondaires (vomissements et insuffisance cardiaque aiguë, disparition des réflexes, troubles de l'accommodation) qui s'atténuèrent rapidement. Après quelques jours de détente, accidents tardifs (déficience légère du myocarde et paralysie vélo-palatine, puis paralysies dentaires, légers

troubles moteurs des membres inférieurs). Guérison vers le cent cinquantième jour.

Même heureuse action de la strychnine dans un cas du même ordre qui s'est signalé par une hyperazotémie, dont le pronostic est habituellement fatal. Desbuquois et Mlle Jusseaume (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, 17 janvier 1941) ont cherché, sans résultat, à expliquer la genèse de cette azotémie, sans pouvoir l'élucider. Il leur apparaît que c'est à l'actif de la strychnothérapie que doit être portée la guérison du malade, âgé de sept ans : 16 milligrammes par jour dès les premiers jours jusqu'au soixantième jour.

F. et G. Farnarier (*Soc. d'oto-neuro-ophtalm. du Sud-Est*, 27 mars 1940) ont rapporté l'histoire d'un enfant qui, à la suite d'une diphtérie bénigne, insuffisamment traitée, présenta une paralysie du grand oblique droit qui évolua de concert avec une paralysie du voile du palais et une paralysie de l'accommodation. Cette complication nerveuse est assez rare ; elle méritait d'être signalée.

La septicémie à bacilles diphtériques a parfois été observée ; mais elle a toujours été sujette à discussion. Il semble que le cas relaté par Suz. Rossier-Wirtz et qui a fait l'objet de sa thèse (*Thèse de Paris*, 1939), si exceptionnel soit-il, ne puisse entraîner de doute : malade de quarante-cinq ans, atteint de diphtérie maligne ; le septième jour, syndrome d'infection généralisée à allure septicémique ; mort en vingt-quatre heures. L'hémoculture, pratiquée ce septième jour, révéla l'existence de nombreuses colonies de bacille de Löffler long, très pathogène pour le cobaye. A l'autopsie, sur le rebord de la valvule mitrale, siégeait une ulcération irrégulière recouverte par un réticulum fibrineux, au-dessous duquel siégeait un épais feutrage de bacilles diphtériques. L'auteur a réuni dix-sept observations de localisations du bacille diphtérique sur l'endocarde.

Signalons ici un travail de E. Cooper, Happold, Johnstone, Mac Lead, Woock et Zimmermann (*The Lancet*, 11 mai 1940) qui ont comparé la valeur de différents milieux utilisés pour le diagnostic bactériologique de la diphtérie ; milieu classique de Löffler (sérum coagulé, milieux spéciaux à l'extrait de viande, au sang chauffé, à la gélose, tous ces milieux contenant du tellurite de potassium à doses variables). Pour les auteurs, le milieu au sang-tellurite donne 10 p. 100 de cas positifs de plus que le sérum coagulé ; il ne laisse échapper aucun cas grave de diphtérie. C'est le milieu de Neill qui apparaît comme étant le meilleur (extrait de viande, de sang chauffé traité préalablement par l'éther et la formaldéhyde et de tellurite de potassium).

La question de la *prophylaxie* reste toujours à l'ordre du jour.

Audeoud (*Bull. du service fédéral de l'hyg. publique*, septembre 1939) montre les effets remarquables de la *vaccination* à l'anatoxine de Ramon qui a commencé à être mise en œuvre dans le canton de Génève en 1929. En 1929, on comptait 289 cas ; depuis lors, le nombre des vaccinés s'accrut chaque année ; le chiffre des atteintes s'abaissa parallèlement, si bien qu'en 1938 on n'observa plus que 7 cas. Chez les enfants en âge scolaire, le chiffre tomba de 64 à 3 cas légers en 1938. De telles constatations se passent de commentaires.

La valeur de cette vaccination ressort nettement aussi des observations faites par Meersseman et Hulin (*Presse médicale*, 11 juin 1940) dans la région de Lyon et des Alpes. Ils concluent à la remarquable efficacité de cette méthode, qui s'est affirmée de plus en plus au fur et à mesure des perfectionnements qui ont été apportés. Les courbes qui ont été établies pour les diverses garnisons et les régiments qui les composaient sont particulièrement éloquentes. Les auteurs combattent l'objection qui a été faite, à savoir que la régression observée de la morbidité diphtérique s'est réalisée spontanément, sans l'aide de la vaccination, et à la faveur d'un fléchissement du « génie épidémique ».

La réponse est facile : quand on compare dans une même garnison et à la même époque l'évolution de la diphtérie dans un régiment vacciné, où la diphtérie décroît fortement, et dans un autre qui ne l'a pas été, et où la diphtérie a continué à évoluer, le génie épidémique ne peut être en cause, et la décroissance de la morbidité ne peut être portée qu'à l'actif de la vaccination. Mais l'argument le plus convaincant qu'ils opposent à l'objection formulée est tiré de la comparaison de la diphtérie dans le milieu militaire, où la vaccination obligatoire est appliquée depuis 1937 à tous les effectifs, et dans la population civile de la même ville, où la vaccination est facultative et n'est appliquée qu'à un petit nombre de sujets. C'est ainsi qu'à Lyon on comptait, en 1930, 534 cas; après les oscillations annuelles variables, on en comptait encore 276 en 1938 ; dans la garnison proprement dite, au moment où la vaccination a été entreprise partiellement, la morbidité s'élevait à environ 200 cas ; elle s'abaissa progressivement au fur et à mesure de l'extension de la méthode aux unités contaminées, pour se généraliser depuis 1937 ; en 1938, on ne comptait plus que 3 cas. Le « génie épidémique » n'aurait cependant fait aucune différence entre la population civile et la population militaire. Une telle constatation est

de nature à réduire à néant l'objection qui paraissait devoir s'opposer à l'action si bienfaisante de la vaccination.

D'ailleurs, l'opinion générale est faite sur ce point sur toute l'étendue du globe, si bien qu'au Danemark Kund Bodjen (*Annales de médecine*, 1930-1940, p. 306), s'appuyant sur des documents émanant de multiples nations, réclamait récemment, pour son pays, l'abolition totale de la méthode prophylactique actuellement presque seule en vigueur, à savoir l'isolement impraticable des porteurs de germes ; il demandait son remplacement par la vaccination, dont l'extension ne se dessine que lentement ; seule elle est capable de vaincre la diphtérie qui y règne à l'état endémo-épidémique.

En France, on se rappelle la loi du 25 juin 1938, qui a rendu obligatoire la vaccination des enfants ; elle n'est pas encore en application. En attendant, l'Académie de médecine (séance du 31 mai 1940) a adopté les conclusions de E. Lesné qui réclamait la mise en œuvre de la vaccination antidiphtérique pour immuniser les enfants *sans attendre l'apparition des épidémies* ; elle a certes le pouvoir d'en arrêter l'extension une fois qu'elles sont déclarées ; mais, comme l'immunité n'apparaît pas immédiatement après les injections d'anatoxine qu'elle nécessite, il se produit encore des atteintes qu'il est facile d'éviter par une vaccination généralisée qui les empêche d'éclore. Aussi l'application légale de cette méthode préventive si bienfaisante ne doit-elle pas être différée, si l'on veut arriver à faire disparaître cette grave infection. C'est encore ce que réclame Ramon (*Presse médicale*, 9-12 octobre 1940) qui, dans ce but, préconise à nouveau l'emploi des vaccinations associées (antitypho - paratyphoïde, diphtérique et tétanique), et leur généralisation pour protéger de ces fléaux chaque individu, ainsi que les collectivités. C'est aussi ce que souhaitaient récemment de nombreuses organisations d'hygiène, notamment le Conseil d'hygiène publique et de salubrité de la Seine, dans ses séances du 21 et du 29 juin 1940.

Maladie de Heine-Médin.

Une épidémie assez extensive de poliomyélite s'est abattue sur l'Australie pendant l'été de 1937-1938. S. Williams d'une part, G. Hamilton, de l'autre (*The Medical Journal of Australia*, 3 février 1940), ont fait la relation des atteintes qui ont éclaté à Sydney et à Melbourne. La description qui en est faite revêt surtout un caractère clinique : toutes les formes observées sont les formes classiques ; les auteurs insistent sur le pourcentage élevé (42 et 27 p. 100) des formes abortives, sans paralysie. Au point de vue thérapeutique, on utilisa les moyens traditionnels sans usage des sérums spécifiques. Seuls cinq enfants reçurent, sans amélioration notable, du sérum de convalescents.

En France, Babonneix (*Soc. de neurologie*, 4 janvier 1940) a insisté sur les erreurs de diagnostic qui sont souvent commises : on range souvent sous le vocable de poliomyélite des paralysies flasques dépendant de radiculites et de myélites diverses, des cas de syndrome de Guillain-Barré, des arachnoïdites, des névraxites. La réaction de neutralisation du sérum n'a de valeur que si elle est négative, et sert à éliminer la poliomyélite ; une réaction positive en effet n'a que peu d'intérêt en raison de la fréquence des formes larvées dont les malades ont pu être atteints antérieurement.

Voici un cas intéressant dû à N. Fiessinger, Fauvet et Nick (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, 17 janvier 1941). Il concerne un adolescent dont la poliomyélite revêtit une forme cervico-brachiale et se traduisit par une paralysie des muscles respiratoires ; celle-ci s'accompagne de cyanose, s'accentue et fait craindre des phénomènes d'asphyxie. On utilise alors le « poumon d'acier » qui permet de rétablir une oxygénation normale et d'attendre la régression des phénomènes paralytiques, qui se produit en quelques jours. Guérison au bout de trois semaines.

A l'occasion d'une épidémie qui a sévi à Stockholm d'août à octobre 1939, C. Kling a prélevé de l'eau d'égout. Ce liquide, purifié par l'éther pour éliminer les germes d'association, a été inoculé à des singes qui présentèrent des paralysies typiques de nature poliomyélitique. Or Kling avait formulé antérieurement l'hypothèse de la contamination hydrique pour expliquer la propagation du virus. Le résultat des examens pratiqués sur l'eau d'égout est de nature à confirmer cette manière de voir, et même à faire entrevoir le rôle possible du rat d'égout dans sa dissémination.

Tétanos.

La mobilisation de septembre 1939 ne nous a pas trouvés désarmés contre le tétanos ; on avait à sa disposition en quantité considérable du sérum antitétanique ordinaire, de la « solution d'antitoxine tétanique » et de l'anatoxine tétanique. Ces approvisionnements étaient indispensables pour lutter contre une toxi-infection que le nombre et la nature des blessures rendent redoutable à tous égards, au point de vue morbidité et mortalité.

Restait à fixer le procédé à employer en face d'une blessure : blessure par arme à feu ou par

accident. Telle a été la préoccupation des premiers jours des hostilités.

On a pu penser que la sérothérapie préventive pouvait être abandonnée en presque totalité, puisqu'on avait à sa disposition la méthode préventive de Ramon à l'anatoxine tétanique; capable de conférer une immunité largement suffisante pour mettre tout combattant à l'abri du tétanos, quitte à pratiquer une simple injection de rappel à l'occasion d'une plaie. Il ne pouvait en être ainsi parce que, d'une part, si on était renseigné sur le pouvoir immunisant de l'anatoxine, c'était au point de vue expérimental; on ne pouvait en juger que par déduction en ce qui concernait l'espèce humaine : la vraisemblance n'est pas une certitude. Puis, comme l'exprime de Lavergne (*Conférence des Voix latines*, avril 1940), pouvait-on être sûr que, chez un blessé épuisé par le combat, refroidi et shocké, l'injection de rappel déterminerait, comme chez un sujet normal, un « bond antitoxique » suffisant pour le préserver ? On pouvait craindre, en effet, que le pouvoir d'un organisme aussi déficient de former des anticorps serait notablement réduit ; à défaut de précisions à cet égard, il eût sans doute été imprudent de renoncer aux bienfaits connus et certains de la sérothérapie préventive. D'autre part, la loi instituant l'obligation des vaccinations associées (T. A. B. + antitoxine diphtérique + anatoxine tétanique) ne datant que de 1936, quatre classes seulement y avaient été soumises. Tout le reste des effectifs mobilisés devait donc être soumis à la vaccination avant de prendre contact avec l'ennemi. Chose irréalisable en raison du temps (trois injections à quinze jours d'intervalle) que réclamait l'exécution de la mesure, d'où immobilisation de nombreuses unités. Force fut donc, en attendant que toute l'armée française pût bénéficier de la prévention active, de prescrire l'emploi du sérum antitétanique, comme en 1914-1918, mais avec cette particularité, à savoir l'association du sérum avec l'anatoxine ; cette mesure avait pour but d'assurer, par le sérum, l'immunité immédiate, et, par l'anatoxine, une immunité active un peu plus tardive, mais capable de se substituer à l'immunité passive et de susciter, à la faveur de deux injections supplémentaires, une protection efficace contre les tétanos tardifs que la précédente guerre avait fait connaître.

Quant à la « solution d'antitoxine tétanique », il y avait tout lieu de penser qu'on pouvait compter sur son efficacité et son pouvoir d'éviter les accidents sériques; mais, ici encore, de telles qualités n'étaient guère connues qu'à la faveur de l'expérimentation ; aussi son emploi ne pouvait-il être généralisé qu'après une période d'essais limités; tel fut l'avis formulé par le Comité consultatif de santé.

Un tel essai a été réalisé, à titre préventif, par Jeanneney, Sarroste et Fauvert (*Acad. de chirurgie*, 22 mai 1940), tant dans la pratique civile que chez des blessés de guerre (143 cas). Parmi ces blessés, 52 ont reçu, après leur blessure, uniquement de la solution antitoxique (10 centimètres cubes) ; ces sujets avaient reçu antérieurement un sérum thérapeutique et avaient présenté déjà des accidents sériques ; 90 blessés, qui avaient déjà reçu au moment de leur blessure du sérum ordinaire, ont subi une ou plusieurs réinjections de ladite solution ; un blessé atteint de tétanos post-opératoire après une cure de hernie. Résultats : 2 blessés ont présenté des accidents sériques légers et précoces (urticaire) ; mais l'un d'eux avait reçu du sérum antistreptococcique en même temps que la solution antitoxique ; 91 n'ont présenté aucun accident ; 60 ont été évacués entre le cinquième et le quinzième jour, avant les délais habituels d'incubation des accidents sériques tardifs. Par contre, à la même époque, une vingtaine de cas de ces accidents se sont produits chez des sujets témoins qui n'avaient reçu que du sérum ordinaire. Ces faits sont éloquents; ils confirment les faits avancés par Ramon, comme aussi ceux qui ont été observés par M. et Mme Kourilsky, par Sohier et Buvat; et Jeanneney et ses collaborateurs de conclure en faveur de cette solution d'antitoxine, de préférence au sérum classique ; cette solution permet de mener, avec des commodités plus grandes, des inconvénients réduits et des chances de succès accrues, la lutte contre le tétanos.

Mentionnons deux faits isolés de guérison du tétanos déclaré, l'un par la sérothérapie massive associée à l'alcoolothérapie intraveineuse (cas de Lebon, Fabiani et Bourgeon (*Soc. de thérapeutique*, 8 mai 1940) ; l'autre par sérothérapie associée à la méthode de Dufour (cas de Weill-Hallé, Papaïoannou et Fèvre (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, 10 mai 1940).

Enfin, dans un travail consacré à l'étude de 14 cas de tétanos chez les blessés de guerre, R. Simon et G.-A. Patey (*Presse médicale*, 20-23 novembre 1940) attirent l'attention sur le caractère particulier du tétanos de guerre (plaie étendue du moignon), dû au terrain individuel du blessé, à l'intoxication par la fatigue musculaire, au surmenage nerveux. Outre la thérapeutique sérothérapique et anesthésiante, le traitement doit comporter l'infiltration novocaïnique du sympathique qui, en supprimant la zone algique périphérique, met au repos tout

l'appareil nerveux du tétanique, et permet d'éviter des accidents mortels. Signalons enfin que la loi du 24 novembre 1940 institue l'obligation de la vaccination antitétanique associée à la vaccination antidiphtérique. Un décret doit déterminer les conditions dans lesquelles ces vaccinations doivent être pratiquées.

Typhus exanthématique.

Il ne semble pas que le typhus ait fait son apparition pendant les mois de guerre, malgré les craintes qu'on pouvait en avoir, en raison de la récente épidémie qui avait sévi au Maroc et en Tunisie ; l'envoi sur notre territoire des troupes indigènes pouvait le faire redouter. Il n'en a rien été. Cependant, P. Halbran, Lenormand, Lévy-Bruhl et di Mattei (*Soc. médicale des hôp.*, 6 septembre 1940) en ont observé une atteinte, restée isolée sans doute, qui aurait été contractée dans la région parisienne ; elle est heureusement restée sans lendemain.

Dans un récent travail, Blanc et Baltazard (*Soc. de path. exotique*, 10 janvier 1940) ont apporté de nouveaux faits faisant ressortir l'intervention de la puce, dont les excréments ont été trouvés virulents après 453 jours ; d'où la grande diffusibilité du virus en poussière et une conservation d'une durée supérieure à celle des intervalles interépidémiques. Ces derniers obligent à remanier les notions épidémiologiques déjà acquises sur le typhus murin et le typhus épidémique ; elles expliquent le comportement endémique de ces infections et certaines importations réalisées en pays indemne par des sujets, cependant épouillés, qui apportent le virus desséché dans leurs bagages et leurs vêtements ; ce serait l'histoire de l'éclosion de la maladie de Brill, survenue aux États-Unis après l'arrivée de juifs polonais.

Ces données ont été bien mises en valeur dans un travail de Gaud et Pocoule (*Bruxelles méd.*, 14 avril 1940), qui trouvent en elles des éléments permettant de comprendre certains faits observés pendant l'épidémie marocaine de 1937-1938. Les auteurs insistent en outre sur les bienfaits de la vaccination préventive assurée par le vaccin de Blanc, constitué par du virus murin vivant et bilié.

Un nouveau vaccin est à l'étude; celle-ci a été entreprise par P. Durand et P. Giraud (*Acad. des sciences*, 27 mars 1940) ; ils ont utilisé comme antigène des *Rikettsia* obtenues sous forme d'émulsions très riches par P. Durand et Hélène Sparrow (*Acad. des sciences*, 11 mars 1940) : l'inoculation de virus typhique murin ou historique dans les voies respiratoires de souris provoque, en effet, des lésions pulmonaires massives où le virus se développe en extrême abondance. On broie ces poumons de souris infectées ; on les émulsionne dans du sérum humain ou équin dilué à 1/5 dans l'eau physiologique que l'on additionne de formol à 2 p. 1 000. Le vaccin ainsi préparé est totalement dénué de virulence. Des essais ont été pratiqués chez le cobaye, le singe et l'homme : chez le cobaye, l'immunité obtenue est solide, surtout quand on multiplie les injections de vaccin ; chez le singe et l'homme, le vaccin inoculé par voie intradermique ou sous-cutanée provoque la réaction de Weil-Félix ainsi que la formation d'anticorps neutralisants ; les singes vaccinés résistent à une inoculation infectante qui donne le typhus aux témoins. Dans de nouveaux essais, P. Giraud et Panthier (*Ac. des sc.*, 6 janvier 1941) ont adapté directement au poumon de souris un virus typhique historique isolé et conservé sur cobaye ; injecté au lapin, ce virus détermine des lésions broncho-pulmonaires, d'où ils peuvent recueillir des quantités très importantes de *Rikettsia*.

On sait que Laigret prépare actuellement son vaccin à l'aide non plus de cerveaux de rats ou de cobayes, mais de cerveaux de souris ; des essais tentés l'an dernier avaient montré que ce vaccin, desséché et enrobé, ne faisait pas courir le risque de déterminer les atteintes légères de typhus murin qui avaient été parfois observées. Ces essais ont été continués en Tunisie, et, sur 120 000 vaccinés, on n'a plus constaté ni typhus vaccinal, ni réaction d'aucune sorte. D'autres essais ont été tentés par la voie dermique (cuti-puncture) ; ils semblent avoir été couronnés de succès, mais ils ne sont pas encore assez nombreux pour qu'on puisse juger de l'efficacité de ce nouveau procédé, calqué sur celui qu'on utilise actuellement pour la vaccination anti-amarile.

Fièvre jaune.

En fin 1938, Sicé et Brochen (*Soc. de path. exot.*, 10 avril 1940) ont observé, dans la savane soudanaise, en trois localités distinctes et isolées, situées en dehors des grandes routes, des foyers de fièvre jaune. Impossible d'établir la filiation des atteintes de l'une à l'autre. Ces faits, qui rappellent ceux que Soper a constatés en forêt colombienne, incitent à admettre l'existence d'un porteur de virus autre que l'indigène, à savoir un animal qu'il conviendrait de rechercher.

Une note préliminaire parue l'an dernier avait permis à M. Peltier, Durieux, Jonchère et Arquié de montrer que le virus amaril neurotrope, introduit dans l'organisme par simple scarification, provoque l'apparition d'anticorps dans les mêmes conditions qu'après injection par voie

sous-cutanée ; cette propriété leur a permis, en outre, de procéder dans un seul temps à la vaccination à la fois contre la fièvre jaune et contre la variole. Les premiers résultats obtenus avaient été très encourageants, les auteurs ont donc donné de l'extension à leur méthode, et ont pu vacciner près de 100 000 indigènes. Des contrôles effectués, il résulte que le vaccin anti-amaril a donné une proportion de 95 p. 100 de tests de séro-protection positifs, alors que le vaccin jennérien associé au précédent trouve le même pourcentage de succès que quand il est seul utilisé. L'immunité anti-amarile se maintient pendant un an. Le procédé mérite donc d'être généralisé (*Ac. de méd.*, 20 février 1940, et *Ann. de l'Inst. Pasteur*, septembre 1940).

Paludisme.

D'après Sicault et Messerlin (*Soc. de path. exotique*, 10 avril 1940), la maladie palustre peut être considérée comme une réticulo-endothéliose parasitaire qui évolue en trois stades : 1° phases parasitémiques ; 2° dysfonctionnement du système réticulo-endothélial et tableau clinique de l'anémie palustre ; 3° déchéance de ce système et tableau clinique de la cachexie palustre. La cure continue (quinacrine et præquine) constitue la meilleure arme contre ces formes réticulo-endothéliales.

Boyé (*Idem*, même séance) a fait connaître une méthode de coloration extra-rapide de l'hématozoaire du paludisme par la méthode de Romanowski simplifiée au bleu Stévenel-éosine, en deux temps.

Signalons enfin l'éclosion d'atteintes palustres ayant constitué un foyer autochtone qui a pris naissance dans la banlieue parisienne. Harvier et R. Claisse (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, 15 novembre 1940) ont précisé les circonstances dans lesquelles il a pris naissance : marais à proximité, connus pour leur anophélisme, présence d'un camp de prisonniers de sujets nord-africains. P. Lereboullet a apporté des faits du même ordre qu'il a observés chez des enfants. F. Rathery, Dérot, L.-C. Brumpt et Siguier (*Idem*, 29 novembre 1940) ont étudié deux cas semblables, provenant de La Croix-de-Berny. Le lecteur trouvera d'ailleurs dans le corps de ce numéro un travail intéressant de L.-C. Brumpt qu'il a consacré à cette poussée de paludisme autochtone.

Amibiase.

Dans un article destiné à attirer l'attention sur l'amibiase en temps de guerre, Poirot (*Presse médicale*, 8-11 mai 1940) a montré qu'après l'efflorescence de l'amibiase pendant la guerre de 1914-1918 elle s'était considérablement raréfiée sur notre territoire. En prévision d'un retour offensif, il a exposé comment le dépistage des malades et des porteurs d'amibes doit être effectué pour assurer le traitement et la prophylaxie. Dans un travail d'ensemble sur les infestations parasitaires du tube digestif, R. Deschiens (*Paris médical*, 1-8 juin 1940) a tracé également les grandes lignes de la prophylaxie à exercer.

N. Fiessinger, M. Gaultier et M. Lamotte (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, 17 janvier 1941) ont rapporté l'observation intéressante d'un énorme abcès amibien du foie, dont l'étendue a pu être précisée par les injections d'air et le lipiodol, qui ont permis de suivre son retrait progressif après traitement émétinien associé à une ponction évacuatrice.

LA THÉRAPEUTIQUE MODERNE DE LA DYSENTERIE BACILLAIRE

PAR

Hugues GOUNELLE et **Jean MARCHE**
Professeur agrégé du Val-de-Grâce. — Externe des hôpitaux de Paris.

Connue depuis des siècles, réapparaissant avec chaque guerre sous formes d'épidémies souvent meurtrières, la dysenterie bacillaire ne connut jusqu'en 1906 que des médications symptomatiques et peu efficaces.

L'apparition du sérum antidysentérique de Vaillard et Dopter (1), surtout antitoxique contre le bacille de Shiga, se traduisit par une efficacité remarquable, en particulier au cours des épidémies à Shiga de la guerre de 1914-1918. Néanmoins, un certain nombre de sujets, malgré une sérothérapie intensive, étaient emportés par un syndrome cholériforme avec algidité, que d'aucuns attribuaient à une insuffisance surrénale aiguë.

Au cours de l'épidémie de juillet 1940, il nous a été donné d'observer et de traiter dans notre service du Val-de-Grâce plusieurs centaines de dysenteries bacillaires. Toutes les formes y ont été représentées. Dans les deux

(1) L. VAILLARD et CH. DOPTER, Le sérum antidysentérique (*Annales de l'Institut Pasteur*, n° 5, 1906).

tiers des cas, il s'agissait de cas relativement bénins dont le nombre des selles demeurait moyennement élevé (20-30) et l'évolution se faisait rapidement vers la guérison avec les thérapeutiques classiques, ou même souvent spontanément. Il s'agissait de dysenteries à bacilles de Flexner (souches diverses).

Mais, à côté de ces formes bénignes que l'on a rencontrées très fréquemment l'été dernier, notamment dans les camps de prisonniers où elles ont été nombreuses, nous avons observé un certain nombre de formes graves, dues pour la plupart au bacille de Shiga, avec selles nombreuses et sanglantes (60 et plus), évolution prolongée, atteinte sévère de l'état général, algidité. Au début de l'épidémie, nous avons ainsi perdu cinq de nos malades, un dans l'urémie, deux dans un syndrome cholériforme et deux dans la péritonite par perforation, aucun des traitements ordinaires n'étant venu à bout de l'état d'ataxo-adynamie extrême et du syndrome cholériforme avec diarrhée profuse et fétide.

Dès la mise en application de la double thérapeutique que nous avons préconisée : chimiothérapie antibactérienne par les sulfamides et rechloruration massive, nous avons assisté, chez tous, à une évolution accélérée vers la guérison.

I. — La sulfamidothérapie.

A condition de l'utiliser à forte dose et si possible précocement, la sulfamidothérapie semble devoir constituer la *médication idéale* de la dysenterie bacillaire. Nous avons obtenu la guérison définitive, et en quelques jours, de toutes les formes de la maladie, que le bacille de Flexner ou celui de Shiga soit en cause. Si, dans les formes traînantes et chroniques, la guérison n'est pas toujours aussi « brutale » que dans les formes aiguës, elle n'en est pas moins habituelle et durable.

Cette action pouvait être prévue à la suite des travaux expérimentaux de N. Rist et P. Thibault (1) : ces auteurs, en effet, pouvaient protéger avec le 1162 F. des souris inoculées avec des souches de bacilles de Flexner dont la virulence avait été préalablement exaltée par la mucine. De plus, ils constataient qu'en bouillon Martin le 1162 F., à la concentration de 1 p. 100, retarde considérablement la multiplication des bacilles de Shiga et de Flexner. De semblables constatations étaient faites, presque simultanément, nous l'avons su par la suite, par E. Jones et D.-W. Absee (2) qui signalèrent en outre quelques cas de dysenterie à Flexner traités avec succès par la sulfamidothérapie.

Au cours de l'épidémie de 1940, nous avons, dans une première note, rapporté avec A. Bohn et Cl. Koskas (3) les résultats de l'emploi du 1162 F. chez une cinquantaine de malades présumés atteints de *dysenteries à Flexner*. Ces cas ne comportaient que des formes de gravité moyenne ou sévère, la sulfamide n'ayant pas été utilisée dans les formes bénignes, les plus fréquentes. Dans tous les cas traités, nous avons obtenu la guérison en vingt-quatre ou quarante-huit heures.

Plus récemment, dans la thèse de notre élève A. Boulay (4), nous avons réuni un certain nombre d'observations qui montrent la remarquable efficacité du 1162 F. dans les *dysenteries à Shiga*, qu'il s'agisse de formes aiguës, sévères ou de formes traînantes, chroniques. Enfin, les communications de MM. Lacombe et March (5) qui, dans un camp de prisonniers, ont sur nos indications appliqué la méthode, Pellerat et J.-P. Huber (6), Paul Corteel (7), Brulé, Hillemand et Carlotti (8) n'ont fait que confirmer ces résultats.

A. *Le produit* utilisé est la para-amino-phénylsulfamide (1162 F.) ; c'est la seule sulfamide

(1) N. Rist et P. Thibault, Chimiothérapie de l'infection expérimentale à bacilles dysentériques du type Flexner chez la souris (*C. R. Soc. biol.*, 6 avril 1940).

(2) E. Jones et D.-W. Absee, Sulfamide dans la dysenterie bacillaire (*J. Am. Med. Assoc.*, 24 février 1940).

(3) H. Gounelle, A. Bohn, Cl. Koskas et J. Marche, Résultats de l'emploi du 1162 F. dans certains cas de dysenterie à bacilles de Flexner (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, séance du 9 août 1940).

(4) A. Boulay, Les sulfamides dans le traitement des dysenteries bacillaires (*Thèse de Paris*, 1941).

(5) R. Lacombe et G. March, Note complémentaire sur l'emploi du para-amino-sulfamide dans le traitement de la dysenterie bacillaire (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, 20 décembre 1940).

(6) J. Pellerat et J.-P. Huber, Intérêt des sulfamides dans certaines colites infectieuses (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, séance du 7 février 1941).

(7) P. Corteel, Dysenterie bacillaire et 1162 F. (*Ibidem*).

(8) Brulé, Hillemand et Carlotti, Dysenterie bacillaire et rétrécissement du rectum (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, séance du 20 février 1941).

que nous ayons employée. Les résultats obtenus ont été en tous points excellents et la tolérance parfaite. Quelques auteurs se sont servis également avec succès du dagenan.

Les règles d'administration sont, au cours de la dysenterie, les mêmes que celles édictées dans les autres infections aiguës où le médicament est employé avec succès (méningococcie, pneumococcie, etc.). Il importe de le prescrire précocement, intensément, par doses fractionnées. Il ne faut pas cesser le traitement dès qu'intervient une amélioration, même notable, mais savoir le prolonger assez longtemps, par l'administration de doses progressivement diminuées.

Nous avons utilisé la voie buccale à raison de :

6 ou 8 grammes	le	1er jour,
6 grammes	le	2e jour,
5 —		les 3e et 4e jours,
4 —		les 5e et 6e jours.

Soit environ 30 grammes en six jours, la dose journalière étant divisée en prises successives de 0,50 toutes les heures ou toutes les deux heures.

Dans des formes peu graves, nous avons prescrit 6 grammes, 5 grammes, 5 grammes et 4 grammes, soit un total de 20 grammes en quatre jours. C'est là, à notre avis, un **minimum**, et il nous paraît que des doses quotidiennes de 2, 3 et même 4 grammes sont insuffisantes pour le traitement d'attaque. Sans doute se sont-elles montrées utiles, ainsi qu'en font foi les communications de MM. Pellerat et J.-P. Huber, de M.-P. Corteel, pour enrayer des dysenteries bénignes, mais elles ne sauraient suffire dans les formes graves.

Un fait certain, c'est la **parfaite tolérance** des dysentériques pour le 1162 F. : aucun incident, si minime soit-il, n'a été noté à la suite de l'ingestion du médicament.

La diète hydrique, avec eau de riz salée, infusion et eau bicarbonatée donnée largement, est associée à la sulfamidothérapie pendant les premiers jours du traitement, une réalimentation très progressive étant par la suite instituée.

B. *Les résultats.* — En utilisant de la sorte la para-amino-phényl-sulfamide, nous n'avons pas rencontré d'échecs, quelle que soit la forme clinique, quel que soit le germe en cause, Shiga, Flexner, para-dysentérique.

1° C'est **dans les formes sévères de la dysenterie à Shiga** que nous avons obtenu les plus remarquables succès.

Certains d'entre eux avaient été publiés dans notre communication d'août 1940 parmi les formes sévères. A l'époque, nous n'avions, du point de vue étiologique, par la réponse de certaines coprocultures, que la notion d'épidémie à Flexner. En fait, parmi la multitude des dysenteries flexnériennes, s'intercalaient bon nombre de dysenteries à Shiga, qui nous furent révélées par la suite lorsqu'il devint possible de pratiquer des séro-diagnostics.

Nous avons d'autre part retrouvé le bacille de Shiga dans les selles de malades présentant des formes traînantes.

Dans la thèse de Boulay, nous avons réuni quelques-unes de ces observations de dysenteries à Shiga ; ci-dessous, nous en rapportons l'une d'entre elles, particulièrement suggestive.

Dans ces formes sévères, comptant 50, 60, 80 émissions séro-sanglantes par vingt-quatre heures, où l'état général est gravement atteint, où l'évolution se prolonge sans amélioration notable encore au dixième ou quinzième jour, où l'on commence à redouter une issue fatale, la sulfamidothérapie associée à la rechloruration amène une véritable résurrection. Dans la plupart des cas, après quarante-huit heures de traitement, les selles redeviennent normales et se réduisent à une ou deux. Dans les formes les plus sévères, traitées tardivement vers le quinzième jour, la guérison est obtenue dans les cinq jours.

2° **Dans les formes de gravité moyenne,** les résultats sont tout aussi probants.

Alors que, chez des malades conservés comme témoins et traités par les moyens habituels, le nombre des selles ne redevient normal que vers le huitième-dixième jour, chez les sujets traités par le 1162 F., on assiste à une chute verticale du nombre des selles qui, de 20, 30 ou 40, passe à zéro ou 1 en vingt-quatre à quarante-huit heures.

3° **Dans les formes traînantes, évoluant à la chronicité,** les résultats s'avèrent encore remarquables.

Parmi de multiples observations recueillies dans notre service, nous en résumerons deux.

Observation I. — I... Rodolphe. Dysenterie en juillet. Rechute en août. Depuis cette date, persistance de 5 à 6 selles quotidiennes liquidiennes et

glaireuses, non améliorées par les traitements ordinaires.

Entre dans le service le 18 septembre. Température 38°,5. Treize selles dans la journée. Légère amélioration par le bismuth. Mais, le 17 novembre, persistance d'environ 5 selles quotidiennes, liquidiennes, glaireuses, parfois sanglantes.

Mise en œuvre du traitement sulfamidé : du 17 novembre au 2 décembre, 30 grammes de 1162 F. A partir de cette date, le malade n'a plus qu'une ou deux selles par vingt-quatre heures, de consistance normale. Le séro-diagnostic est positif au Shiga au 1/200e, au Flexner au 1/50e.

OBS. II. — B... Robert. Dysenterie en juillet. Entre dans le service le 9 novembre. Depuis quatre mois, il présente 7 à 8 selles glaireuses, parfois sanglantes, par vingt-quatre heures, s'accompagnant de ténesme et de spasmes coliques. Tous les traitements essayés sont demeurés sans effet. Malade très fatigué. Le 12 novembre, coproculture : présence du bacille de Shiga (agglutination du sérum anti-Shiga au 1/1 600e).

Les 21, 22, 23 novembre, on administre 150 centimètres cubes de sérum anti-Shiga (sérum antidysentérique de l'Institut Pasteur).

Amélioration durant une journée, mais une nouvelle coproculture isole un Shiga donnant une agglutination au 1/3 000e.

Le 30 novembre, les signes cliniques demeurent inchangés. Sont alors administrés 40 grammes de 1162 F. (6, 6, 6, 5, 5, 4, 4, 4) : dès le troisième jour, les selles jusqu'ici glaireuses prennent de la consistance, la coproculture devient négative. Le 8 décembre, le sujet n'a plus qu'une selle parfaitement moulée, non glaireuse et émise sans douleur.

Rappelons enfin l'observation récente de MM. Brulé et Hillemand (*loco citato*) dont le malade, présentant une dysenterie traînante avec rétrécissement du rectum, fut rapidement guéri après sulfamidothérapie associée à la diathermie.

C. *Dans quels cas doit-on utiliser le 1162 F.?* — Comme nous y insistions dans notre première communication, il est inutile de prescrire la sulfamide dans les formes légères de dysenterie bacillaire rapidement curables spontanément ou avec la thérapeutique classique (sulfate de soude, charbon, bismuth, collargol, etc.). Lors de nos premiers essais, nous avons toujours attendu quarante-huit heures et même soixante heures après l'entrée du malade, soit pratiquement trois à cinq jours depuis le début réel de la maladie. Dans ces conditions, le traitement n'était appliqué qu'avec un certain retard, mais n'était entrepris que dans les cas où à ce moment aucune amélioration notable dans l'état du malade, et notamment dans le nombre de ses selles, ne s'était produite.

Actuellement, devant la parfaite tolérance du médicament et la facilité de son administration, nous sommes d'avis qu'il est utile de le prescrire sans tarder *et systématiquement à tout dysentérique. De la sorte, on fait tourner rapidement court les formes aiguës, on évite les formes graves, compliquées ou traînantes, on réduit considérablement le nombre des hospitalisations et la durée de ces dernières, on supprime les récidives souvent plus tenaces que l'épisode initial, on permet aux dysentériques de reprendre rapidement une nourriture à peu près normale.*

D'autre part, chez un de nos dysentériques chroniques, porteur de bacille de Shiga depuis plusieurs mois, la stérilisation définitive des selles a suivi la mise en œuvre du traitement sulfamidé. On conçoit que cette médication généralisée en milieu épidémique puisse enrayer une épidémie puisque s'attaquant avec succès à toutes les formes aiguës, chroniques ou latentes de l'infection intestinale spécifique. *Il est donc utile d'appliquer sans distinction la thérapeutique sulfamidée à tous les dysentériques.*

Aux formes légères seront données 20 grammes, en commençant par 5 grammes ; aux formes sévères et aux formes traînantes seront prescrites des doses massives de 30 grammes et plus, en commençant par 6 ou 8 grammes.

II. — La rechloruration.

Nous exposons dans un autre travail l'importance des troubles humoraux que nous avons signalés avec MM. L. Boidin et A. Bohn (1), et que l'on observe au cours des dysenteries graves s'accompagnant de spoliations aqueuses et chlorurées. Il s'agit essentiellement d'une hypochlorémie et d'une azotémie secondaire, lourdes de conséquences et qu'il faut corriger par la **rechloruration,** car elles associent au tableau déjà grave d'une infection sévère le cortège d'une azotémie pouvant aller jusqu'au coma.

Nous n'insisterons pas ici sur des considérations théoriques, mais envisagerons seulement le problème sous son aspect pratique.

1° Quelles sont les indications de la

(1) L. BOIDIN, H. GOUNELLE et A. BOHN, Chloropénie avec azotémie et alcalose dans la dysenterie bacillaire (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, 9 août 1940).

rechloruration ? — Il est notion connue depuis longtemps que celle de réhydrater le dysentérique. Tout malade présentant une diarrhée importante doit boire en abondance et recevoir du sérum physiologique. Cependant, dès que la spoliation aqueuse se renouvelle sans arrêt par diarrhée et par vomissement, il faut craindre l'hypochlorémie, la rechercher et la combattre.

Les indications de la rechloruration sont donc :

a. *D'ordre clinique :* dysenterie avec selles nombreuses et liquidiennes, séro-sanglantes ; dysenteries avec vomissements, qui ne sont pas exceptionnels et peuvent se répéter ; dysenteries prolongées. Ce sont là des indications formelles. Il ne faut évidemment pas attendre de voir s'établir l'atteinte sévère de l'état général avec hypothermie, céphalée, asthénie extrême, tous signes précurseurs de coma.

b. *D'ordre biologique :* ce sont des investigations qui portent sur le sang et sur les urines.

Dans le sang, il faut déterminer : les *chlores*, chlore globulaire, normalement à 1,80, et chlore plasmatique, normalement à 3,60, dont le rapport $\frac{\text{chlore globulaire}}{\text{chlore plasmatique}}$ égale 0,50 ; l'*urée* ; la *réserve alcaline*, normalement de 60 volumes.

Chez un certain nombre de malades, l'hypochlorémie est manifeste (par exemple chez l'un d'eutre eux. Chlore globulaire : 1,34 ; chlore plasmatique : 3,19. Rapport : 0,42), mais le chiffre de l'urée sanguine demeure encore normal.

Dans d'autres circonstances, l'hypochlorémie est tout aussi évidente, mais s'accompagne d'une hyperazotémie dont le chiffre variable peut s'élever très haut (1^{gr},20, 2 grammes, 3^{gr},20).

Corrélativement à cette hypochlorémie, on décèle une alcalose importante, aux environs de 80 volumes.

Ces tests sanguins sont sans conteste de première valeur, car ils précisent exactement l'importance de l'hypochlorémie. Mais les conditions de la pratique médicale courante, souvent à l'écart d'un laboratoire spécialement outillé, ne permettent pas toujours d'y avoir recours. C'est pourquoi nous attachons une importance de premier ordre au **dosage des chlorures urinaires** que l'on peut demander, semble-t-il, à tout pharmacien. Normalement, les chlorures urinaires varient avec l'apport alimentaire et sont de l'ordre de 10-12 grammes (évalués en NaCl) par nycthémère. Chez tous nos malades hypochlorémiques, le taux des chlorures urinaires s'inscrivait à des **taux minimes**, voire infimes, de l'ordre de quelques centigrammes par litre (0^{gr},05, 0^{gr},11, 0^{gr},23 p. 1 000). Si l'on ne peut doser les urines de vingt-quatre heures ou si le temps presse, on se contentera de demander la concentration du NaCl dans une seule émission d'urine, résultat qui fournit une indication déjà nette.

En pratique, chez tout malade présentant des spoliations aqueuses importantes, une concentration de chlorures urinaires au-dessous de 0^{gr},50 commande la rechloruration.

2° **Comment rechlorurer ?** — Cette pratique est trop largement connue à l'heure actuelle pour que nous nous y arrêtions longuement ; rappelons néanmoins un fait essentiel : la nécessité, lorsqu'il s'agit de formes graves azotémiques, d'une *rechloruration intense en utilisant des doses massives et toutes les voies d'introduction.* Il semble incontestable que le sel buccal soit d'une remarquable efficacité pour corriger le trouble humoral, et il ne faut pas hésiter à en user largement.

Pour une azotémie supérieure à 1 gramme, il faut associer quotidiennement 15 à 20 grammes de sel par la bouche, 20 ou 40 centimètres cubes de sérum hypertonique à 20 p. 100 intraveineux à 1 litre de sérum physiologique sous-cutané.

Pour une hypochlorémie simple, non accompagnée d'azotémie, il faut prescrire 10 à 15 grammes de sel par la bouche et 500 centimètres cubes de sérum physiologique.

3° **Les résultats.** — Avec un tel traitement, les effets sont rapides et probants, constatés par le malade et par le médecin : amélioration nette de l'état général, rétrocession de l'état de déshydratation parallèlement à la baisse de l'azotémie.

Les dosages d'urée et de chlores sanguins, en réintégrant rapidement les taux physiologiques, témoignent de l'efficacité. Quand les valeurs de chlore sanguin sont redevenues normales, il faut cesser la rechloruration. Mais là encore les dosages portant sur le sang ne sont pas toujours praticables. Un bon

test pour suspendre la chloruration est alors de se baser sur la réapparition à une concentration convenable des chlorures dans l'urine.

***

Voici, à titre d'exemple, une observation bien démonstrative d'une dysenterie à Shiga particulièrement sévère, guérie par la rechloruration et la sulfamidothérapie associées.

OBSERVATION de V... d. B... Il s'agit d'un sujet qui a présenté une albuminurie intermittente légère, depuis 1923, dont on ne peut préciser l'étiologie.

I. — Entre dans le service le 9 juillet 1940, au troisième jour d'une dysenterie grave. Température 39° ; 80 selles séro-sanglantes par vingt-quatre heures : vomissements répétés ; albuminurie.

Le 16 juillet : État très grave ; hypothermie à 36° ; persistance d'une trentaine de selles sanglantes par vingt-quatre heures ; vomissements ; hoquet ; asthénie extrême ; furoncle du poignet droit. Les urines sont troubles, albumineuses. Le culot de centrifugation est abondant, montrant quelques polynucléaires peu altérés, un petit nombre de cellules épithéliales, d'assez nombreux cylindres du type granuleux et hyalin, de nombreux cristaux d'oxalate. Pas d'hématies.

Azotémie à $2^{gr},80$ p. 1 000. Grosse hypochlorémie : chlore globulaire 1,13, chlore plasmatique 2,13, avec rapport $\frac{\text{chlore globulaire}}{\text{chlore plasmatique}} = 0{,}53$.

Le 17 : On commence la rechloruration (modérée à cause des antécédents rénaux) : 500 centimètres cubes de sérum physiologique sous-cutané.

Le 19 : État général encore plus grave : dans les urines, albumine + urée = 16 p. 1 000, chlorures 0,05 p. 1 000. Dans le sang, azotémie $3^{gr},20$, chlore globulaire 1,13, chlore plasmatique 2,88, avec rapport = 0,40.

500 centimètres cubes de sérum sous-cutané + 20 centimètres cubes de sérum salé hypertonique à 20 p. 100 + 10 grammes de sel buccal.

Le 20 : 1 000 centimètres cubes de sérum sous-cutané + 40 centimètres cubes de sérum salé hypertonique à 20 p. 100 + 20 grammes de sel buccal.

Le 22 : Légère amélioration. Température 37° ; 12 selles sanglantes dans les vingt-quatre heures.

Cependant, la staphylococcie du poignet fuse à l'avant-bras. Un furoncle apparaît au niveau de la lèvre inférieure.

Dans les urines : albumine + urée = 29 p. 1 000, chlorures 0,58 p. 1 000.

Dans le sang : azotémie $1^{gr},10$, chlore globulaire 1,42, chlore plasmatique 3,40, avec rapport 0,41.

Le malade reçoit 1 000 centimètres cubes de sérum sous-cutané physiologique + 20 grammes de sel buccal.

Le 23 : L'état général inspire les plus vives inquiétudes. Température 38°, 20 selles sanglantes, fatigue extrême, surtout : œdème de la lèvre supérieure, fusée purulente de l'avant-bras qu'on débride largement.

Le malade reçoit 500 centimètres cubes de sérum sous-cutané + 20 grammes de sel buccal.

On commence le traitement par le *1162 F.* (36 grammes en sept jours).

Le 24 : Amélioration. Température 37°,4 ; 7 selles sanglantes ; azotémie 0,70.

Le furoncle de la lèvre supérieure s'est ouvert spontanément sous l'influence des pulvérisations de Dakin.

Le malade reçoit 500 centimètres cubes de sérum sous-cutané + 15 grammes de sel buccal.

Le 26 : Température 37° ; 5 selles ; 15 grammes de sel buccal.

Le 27 : Température 37° ; 5 selles ; 15 grammes de sel buccal. Dans les urines : pas d'albumine ; urée : 11 grammes p. 1 000 ; chlorures : 1,50 p. 1 000.

Le 28 : Température 37° ; 3 selles ; 15 grammes de sel buccal.

Le 29 : Température 37° ; 2 selles ; 15 grammes de sel buccal. Grosse amélioration ; azotémie : 0,45 ; chlore plasmatique : 3,80 p. 1 000.

Dans les jours suivants, l'amélioration se poursuit, le malade entre en convalescence.

Le 3 août : Les urines ne présentent pas d'albumine. Le culot de centrifugation est peu aboudant et ne contient que de rares cellules épithéliales.

II. — *Le 6 août :* Alors que le malade fait ses premiers pas dans le service, on constate un œdème des pieds et des chevilles, blanc, mou, prenant le godet, apparaissant le soir, cédant au repos, ainsi qu'un œdème des paupières.

Il persistera pendant une dizaine de jours. C'est le type de l'œdème post-dysentérique dont nous nous sommes expliqués par ailleurs (1).

Le malade est mis au régime déchloruré, et on pratique un certain nombre d'examens.

L'albumine est dosée chaque jour dans les urines. On ne trouve qu'une seule fois 0,30 ; les autres jours : traces.

Les pesées sont faites régulièrement : le 10 août : $53^{kg},700$; le 12 août : $51^{kg},500$; le 21 août : $50^{kg},400$.

L'élimination urinaire varie entre 1 litre et 1 litre et demi.

Le 12 : L'azotémie est à 0,25 ; le chlore globulaire à 2,05 ; le chlore plasmatique à 2,33, avec rapport : 0,61.

L'élimination des chlorures urinaires est faible : 4,64 p. 1 000.

La tension artérielle est de 13-8.

Par la suite, on ne constate plus aucun œdème.

Un bilan rénal est pratiqué le *26 octobre* :

Azotémie : 0,29.

Urines : 1 000 centimètres cubes limpides, avec albumine 0,40, culot très faible, sans aucun élément anormal.

La phénolsulfonephtaléine donne 60 p. 100 d'élimination après une heure.

Le séro-diagnostic est positif au Shiga au 1/400e.

(1) H. GOUNELLE, A. BOHN, CL. KOSKAS et J. MARCHE, Œdèmes survenant au décours des dysenteries bacillaires graves. Pathogénie (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, séance du 20 décembre 1940).

Sulfamidothérapie et rechloruration doivent ainsi être dorénavant associées pour le traitement de la dysenterie bacillaire, dont la guérison se fait alors à bref délai.

Beaucoup de médecins pensent à tort que la dysenterie bacillaire est une maladie bénigne. Dans ses formes flexnériennes, sans doute, la guérison est la règle ; il n'est pourtant pas sans intérêt de faire avorter la maladie et d'éviter au patient plusieurs jours d'évolution ou de convalescence. Dans les formes à Shiga, qui, encore annuellement, font des victimes (1), les méthodes précédentes sont d'une obligation absolue.

Il est permis de penser que l'on ne retrouvera plus les formes sévères, parfois mortelles, les formes récidivantes et traînantes. L'ère de la sérothérapie qui a brillé d'un si vif éclat dans l'histoire de la maladie paraît actuellement dépassée. La dysenterie bacillaire, nouvelle conquête de la chimiothérapie, ne sera plus dans l'avenir qu'une affection bénigne, au même titre que l'érysipèle ou la méningite cérébro-spinale.

(Travail de l'Institut de recherches d'hygiène.)

SUR UN CAS DE MYCOSE VISCÉRALE (PÉRITONÉALE, PULMONAIRE ET BUCCO-PHARYNGÉE) ASSOCIÉE A LA TUBERCULOSE

PAR

Henri STÉVENIN,
DAO-VAN-TY et Arlette FEDER

Nous avons eu récemment l'occasion d'observer, à l'hôpital Beaujon, le cas suivant, qui nous a paru intéressant à rapporter.

M. B..., âgé de quarante-quatre ans, entre à l'hôpital Beaujon, dans le service de l'un de nous, le 16 octobre 1939.

C'est un employé des pompes funèbres qui a interrompu son travail, huit jours auparavant, lorsqu'il a commencé à tousser, à cracher, et à avoir de la fièvre. Il a été envoyé à Beaujon après avoir passé cinq jours au Val-de-Grâce, où il a été réformé le 13 octobre, pour cirrhose du foie avec ascite, cirrhose qui, aux dires du malade, existait depuis cinq ans déjà.

Au premier examen, on se trouve en présence d'un sujet au facies subictérique, parsemé de varicosités, qui présente une cirrhose évidente avec ascite de moyenne abondance, et dont la température est de 39°,6. Il tousse et accuse une dyspnée intense qui contraste avec la discrétion des signes décelés à l'examen : un petit foyer de sous-crépitants au sommet gauche.

Le cœur est rapide ; la tension artérielle est de 12-8. L'examen du système nerveux ne montre rien d'anormal. Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine. La réaction de Wassermann est négative. La formule sanguine du malade est la suivante :

- Globules rouges : 4 180 000 ;
- Globules blancs : 10 200 ;
- Polynucléaires neutrophiles : 72 ;
- Polynucléaires éosinophiles : 1 ;
- Grands mononucléaires : 18 ;
- Moyens mononucléaires : 3 ;
- Lymphocytes : 6.

Le chiffre de l'urée sanguine est $0^{gr},35$.

Une radiographie pulmonaire, faite le 17 octobre, montre un thorax diminué de hauteur, avec coupoles diaphragmatiques refoulées par l'épanchement abdominal. Mais le parenchyme est d'aspect normal ; la recherche des bacilles de Koch dans les crachats est négative, et le restera à de nombreux examens de contrôle.

Pendant une quinzaine de jours, l'état du malade va rester stationnaire : température entre 39 et 40 degrés ; état général inquiétant avec insomnie et délire ; dyspnée impressionnante, paraissant toujours peu en rapport avec les signes physiques discrets et variables. Au bout de quelques jours, ils se localisent à la base droite, réduits à de la submatité avec quelques sous-crépitants. Puis un petit épanchement apparaît à ce niveau. Il est constitué par un liquide citrin, à formule mixte, contenant polynucléaires et lymphocytes.

Signalons que, pendant toute cette évolution, la langue reste humide, et la diurèse paradoxalement élevée, entre $1^{l},700$ et 2 litres par vingt-quatre heures.

Le diagnostic de tuberculose pulmonaire, primitivement soulevé, est abandonné devant la négativité des examens radiologique et bactériologique. L'expectoration, muco-purulente, sans caractères particuliers, ne contient qu'une flore microbienne banale (nombreux bâtonnets et cocci de types divers, et diplocoques Gram positifs). Un traitement par le 693 institué pendant six jours (12 grammes en tout), à partir du 23 octobre, reste sans aucune action.

Le 2 novembre, *un fait nouveau se produit*, qui oriente vers une *affection de nature mycosique* ;

Pour tenter de soulager la dyspnée, une première ponction d'ascite avait été pratiquée le 20 octobre, e

(1) *Statistique de léthalité* (avant introduction de la sérothérapie, il est vrai, mais témoignant de la gravité de certaines épidémies).

Guerre franco-allemande de 1870 : 38 652 cas de dysenterie dans l'armée allemande avec 2 000 décès.

Guerre russo-turque, armée du Danube : 34 198 cas (57,27 p. 1 000 de l'effectif) avec 9 543 décès (16,11 p. 1000 de l'effectif) ; armée du Caucase : 22 084 cas (90 p. 1 000 de l'effectif) avec 3 552 décès (15 p. 1 000 de l'effectif).

avait ramené 6l,500 d'un liquide citrin, qui n'avait pas été examiné. Mais, lors d'une deuxième ponction, le 2 novembre, la coloration brun foncé du liquide ascitique, qui contient un abondant dépôt fibrineux, attire l'attention. A l'examen microscopique, on a la surprise de découvrir de grandes cellules ovoïdes, à double contour, contenant des granulations, et qui paraissent être des *levures*. Ceci sera confirmé par les cultures sur milieu de Sabouraud, sur lesquelles apparaissent des filaments pseudo-mycéliens. Ces levures sont abondantes (plus de 500 levures par champ : objectif 6 × oculaire 6), et *associées à une flore bactérienne variée* (cocci et gros bâtonnets Gram positifs).

Le même aspect sera retrouvé lors des ponctions ultérieures, les 17, 23, 30 novembre, avec cette différence que le liquide d'ascite devient de moins en moins abondant ; le 30 novembre, on en retire a grand'peine quelques gouttes.

On chercha alors si ces mêmes levures ne se retrouvaient pas dans les crachats. Un premier examen est négatif le 8 novembre ; mais ensuite, *à deux reprises*, les 11 et 17 novembre, *les levures sont mises en évidence dans l'expectoration*, associées à des cellules de desquamation bronchique, des fibres élastiques et de nombreux microbes.

Le 7 novembre, apparaissent des phénomènes nouveaux, *des phénomènes bucco-pharyngés*. Le malade accuse une douleur au niveau de la *langue* ; et on découvre sur la face dorsale de celle-ci, vers la partie moyenne, deux ulcérations linéaires allongées transversalement, sur 2 centimètres environ. Ce sont deux étroites rainures, mesurant 2 à 3 millimètres de profondeur, 1 à 2 millimètres de largeur, sur le bord desquelles se trouve un léger enduit muco-purulent, et qui reposent sur une base un peu indurée. A leur entour, la langue est rose vif, dépapillée.

Quelques jours plus tard, le malade se plaint de la *gorge*. La dysphagie devient bientôt extrême, la voix rauque et presque éteinte. Un examen pratiqué le 20 novembre par le Dr Ruault, oto-rhino-laryngologiste à Beaujon, montre une ulcération superficielle, recouverte d'un léger enduit jaune verdâtre sur le bord libre de l'*épiglotte*, et une autre *en arrière du pilier postérieur gauche*. Il s'y adjoint bientôt d'autres érosions analogues, sur les *deux amygdales*, sur le *bord gauche de la langue*, près de la pointe. Le 7 décembre, apparaît une ulcération régulièrement arrondie, de 5 à 6 millimètres de diamètre, paraissant taillée à l'emporte-pièce, sur la *muqueuse jugale*, en regard de la dernière molaire inférieure droite; et, le 13 décembre, une autre sur la *voûte palatine*. A sept reprises différentes, des prélèvements sont effectués sur la langue, les amygdales, les piliers. La recherche des levures a été toujours négative du vivant du malade.

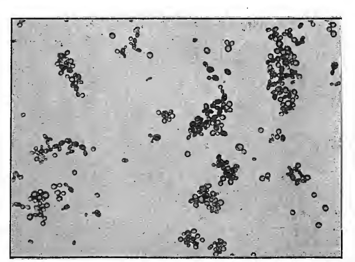
Aux lésions bucco-pharyngées visibles s'associaient vraisemblablement des *ulcérations nasales*, car, le 5 décembre, le malade, qui présentait depuis plusieurs jours de petits saignements de nez, a une épistaxis abondante, avec rejet de débris pseudo-membraneux, sur lesquels la recherche des levures fut infructueuse.

Dès la découverte des levures, le malade fut soumis à un traitement ioduré. De petites doses d'iodure de potassium, puis d'iode protéidique (Éranol)



Blastomycose. Lésions linguales (face). 4 décembre 1939 (fig. 1).

n'ayant eu aucune action, on donne, à partir du 20 novembre, 8 grammes d'iodure de potassium *per os* chaque jour. Cette dose, maintenue pendant vingt-cinq jours, est remarquablement supportée, mais n'entraîne aucune amélioration notable. Si la température baisse autour de 38 degrés, avec diminution de la dyspnée, si l'ascite est moins abondante, les phénomènes pleuro-pulmonaires n'en continuent pas moins à évoluer. Le 4 décembre, on découvre un épanchement de la base gauche, confirmé par la ponction exploratrice qui retire un liquide citrin, de for-



Candida tropicalis. Culture de quarante-huit heures du liquide d'ascite. Fort grossissement. 25 novembre 1939 (fig. 2).

mule mixte, ne contenant, comme à droite, ni microbes, ni levures. Les jours suivants, on entend de gros râles humides dans les deux champs pulmonaires. L'état général décline de plus en plus, et le malade succombe le 15 décembre.

L'autopsie est pratiquée le 16 décembre.

Thorax. — Quantité abondante de liquide citrin dans les deux cavités pleurales. La *plèvre* pariétale et la plèvre viscérale sont très épaissies, cette dernière formant à la surface des deux poumons une coque grisâtre parsemée de granulations blanches de la dimension d'une d'épingle. Le *péricarde* présente un aspect analogue.

Les poumons sont œdémateux. La pression en fait sourdre une sérosité spumeuse, et, en de nombreux points, du pus. Il s'écoule du pus en abondance à la section de la trachée.

Le cœur est d'aspect normal.

Abdomen. — On tombe sur une masse grisâtre, lardacée, qui est le grand épiploon épaissi et infiltré. Il est impossible de le relever, car les anses intestinales lui adhèrent étroitement, adhérant également entre elles, limitant par places de petites logettes qui contiennent quelques centimètres cubes de liquide citrin.

Le péritoine intestinal est d'aspect dépoli, recouvert, comme la plèvre et le péricarde, de nombreuses granulations qu'on retrouve également sur le mésentère, le petit épiploon, les épiploons pancréatico- et gastrospléniques.

Le foie est modérément augmenté de volume, de surface irrégulière, très dur à la coupe. Le péritoine qui le tapisse, très épaissi, forme une véritable gangue, adhérant aux organes voisins. Il en est de même pour le péritoine splénique.

Les reins sont d'aspect normal.

Larynx. — Il existe, sur la paroi postérieure, une ulcération laissant exsuder du pus.

Examens de laboratoire. — La recherche des blastomycètes dans les divers viscères et liquides organiques, et leur identification, ont été faites à l'Institut de parasitologie de la Faculté de médecine de Paris, sous la direction du Dr Langeron, auquel nous adressons ici l'expression de notre vive reconnaissance.

1° *Recherche des blastomycètes du vivant du malade.* — Les souches de levure obtenues en culture (ascite, crachats, selles et souche isolée de la langue à l'autopsie), purifiées de bactéries par passage en liquide de Raulin, ont été séparément étudiées en vue de l'identification.

a. Ces souches, ensemencées sur carotte et pomme de terre, colorées par la méthode de Kufferath, n'ont présenté ni asques, ni ascospores.

b. Les colonies sont crémeuses et membraneuses sur milieu solide, produisant anneau, voile et dépôt abondant sur milieux liquides. En culture, sur lames gélosées, on obtient facilement la filamentisation.

c. Les caractères fermentatifs (méthode de Guerra) sont les suivants : la levure possède le complexe zymase malto-saccharosique, faisant fermenter le glycose, le saccharose, le maltose. Obéissant à la troisième loi de Kluyver-Dekker, elle ne fait pas fermenter le lactose. Elle ne fait pas fermenter le raffinose (1).

d. Les auxanogrammes des sucres et de l'azote ont été étudiés selon la méthode de Beijerinck, légèrement modifiée par Langeron et Guerra. La levure consomme électivement le glycose, le maltose et le saccharose, délaissant lactose et raffinose. Pour ce qui est de l'assimilation de l'azote, la réaction est négative avec l'urée, positive avec l'asparagine, l'histidine, la peptone et le sulfate d'ammonium.

Par les caractères précédents, la levure s'identifie à *Candida tropicalis* qu'Aldo Castellani a trouvé en 1910, à Ceylan, dans les crachats de malades atteints d'infections pulmonaires. Retrouvé ensuite dans divers pays, ce champignon a été isolé en France de la luette d'un cancéreux (souche Rouyer de l'Institut du Radium de Paris), d'un périonyxis des mains (Ravaut, Rabeau et Guerra ; hôpital Saint-Louis, Paris, 1934). Mais, à notre connaissance, c'est la première fois que *Candida tropicalis* a été isolé d'un liquide d'ascite.

2° *Examens* post mortem. — Les ensemencements et coupes des divers viscères ont montré deux faits importants :

a. L'absence de blastomycètes dans tous les viscères, à part la langue. Ce fait, de même que la raréfaction progressive des levures du vivant du malade, nous

(1) Sauf pour la levure isolée du crachat, où la fermentation du raffinose, due probablement à une impureté, est encore à l'étude.

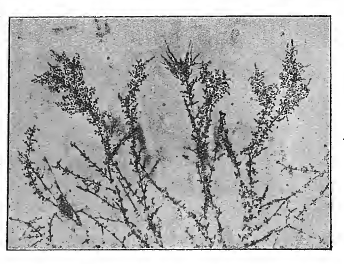
TABLEAU I.

	CULTURE	EXAMEN A L'ÉTAT FRAIS obj. 6 × ocul. 6.
Ascite (17 novembre)	+	+ (500 levures par champ.)
Ascite (23 novembre)	+	+ (50 levures dans toute la lamelle 22 × 22.)
Crachats	+	+
Selles	+	+
Liquide pleural	—	—
Langue	—	—
Gorge	—	—
Urine	—	—
Sang	—	—

semble devoir être mis sur le compte du traitement ioduré intensif ;

5. Sur les coupes colorées par le Ziehl, l'*existence de bacilles de Koch* en abondance dans la plèvre, les ganglions mésentériques, les épiploons, le péritoine hépatique.

Le poumon présente des lésions relativement discrètes d'alvéolite catarrhale et œdémateuse, purulente par endroits, mais sans caractère spécifique. Un examen prolongé a permis d'y mettre en évidence un seul bacille de Koch. Cette rareté, qui contraste avec la richesse en bacilles de la plèvre et du péritoine, explique la négativité répétée des recherches du bacille tuberculeux dans les crachats du vivant du malade.



Candida tropicalis. Culture sur lame glucosée de deux semaines. Grossissement moyen (fig. 3).

Le foie présente des lésions de sclérose et dégénérescence graisseuse.

TABLEAU II. — **Examens « post mortem ».**

ORGANES	ENSEMENCEMENTS (Culture de levures.)	PRÉLÈVEMENTS	
		Coupes colorées par l'hématéine-éosine (levures).	Coupes colorées par le Ziehl (B. K.).
Plèvre	—	—	+ + +
Poumons	—	—	+
Péritoine	—	Pas de pièces.	
Grand épiploon	—	—	+ + +
Petit épiploon	—	—	+ + +
Ganglion mésentérique	—	—	+ + +
Langue	+	—	—
Foie	—	—	—
Rate	—	—	(+ dans le péritoine hépatique.)
Rein	—	—	—
Cœur	—	—	—

En résumé. — Le diagnostic porté du vivant du malade avait été celui de mycose péritonéale, pulmonaire et pharyngée, survenant chez un cirrhotique.

L'autopsie permit de le rectifier, montrant que le malade avait succombé à une tuberculose pleuro-péritonéale à laquelle la blastomycose généralisée avait d'abord été associée, puis semblait avoir guéri sous l'action du traitement ioduré.

Quelle est la part de ces différents facteurs dans les symptômes présentés par le malade ? La levure a-t-elle contribué à jouer un rôle actif dans leur production ? Cela nous paraît probable si l'on se souvient que *Candida tropicalis* seul s'est montré pathogène dans un certain nombre de cas. D'autre part, il existe d'assez nombreuses observations dans lesquelles des blastomycètes, non identiques mais voisins, ont, à l'état de pureté, déterminé des lésions péritonéales, pleuro-pulmonaires ou bucco-pharyngées.

Les *cas de blastomycose péritonéale* antérieurement publiés sont relativement rares.

Blanchard, Schwartz et Binot ont opéré en 1903 un malade qui présentait une tumeur de la fosse iliaque droite. Ils tombèrent, à l'intervention, sur une masse gélatineuse pesant 1 kilo, et qui, à l'examen microscopique, fourmillait de blastomycètes associés, comme dans notre observation, à des bactéries. Les inoculations de culture pure de levure à la souris tuèrent l'animal ; on retrouva sur les frottis

de rate la levure associée au colibacille.

Dans une observation de Harter, recueillie dans le service de Bernheim (cité par Rubens-Duval et Læderich, *Archives de parasitologie*, 1910), on note, au cours de l'autopsie d'une blastomycose à foyers multiples, « une réaction fibreuse accentuée du péritoine avec de nombreux abcès ».

Les *cas de blastomycose pleuro-pulmonaire* sont, par contre, beaucoup plus fréquents.

Des foyers broncho-pneumoniques à levures furent constatés chez la malade de Harter, chez celle de Busse et Buschke (1894), qui avait succombé à l'évolution de nombreux foyers osseux blastomycétiques.

Potron a publié, en 1913, l'observation d'une infection pleuro-pulmonaire grave, avec levures dans l'expectoration, et où le traitement ioduré, à la dose de 4 grammes par jour, amena une véritable résurrection de la malade.

Mais, beaucoup plus qu'en Europe, c'est aux États-Unis et en Amérique du Sud que les cas de blastomycose généralisée, et pleuro-pulmonaire en particulier, semblent fréquents.

Dans leur article sur « la Mycose de Gilchrist ; Blastomycose ou Oïdiomycose des Américains » (*Revue de médecine*, 1909), Læderich et Rubens-Duval, après avoir étudié la dermatite blastomycétique, signalent une deuxième forme plus rare, la blastomycose viscérale généralisée. Ils insistent sur les phénomènes pulmonaires aigus, avec expectoration muco-purulente, état général très touché, qui en marquent le début.

Des blastomycètes avaient été trouvés dans les poumons à l'autopsie d'une malade de Walker et Montgomery (1902), qui présentait, par ailleurs, une lésion cutanée à type de dermatite de Gilchrist.

D'après Morris Moore (1933), dans les blastomycoses viscérales, l'atteinte des poumons et des bronches vient, par ordre de fréquence, immédiatement après les lésions cutanées. Si l'on classe les blastomycoses en cutanées et viscérales, les formes pleuro-pulmonaires représentent 95 p. 100 des formes viscérales.

De nombreuses observations de blastomycose pulmonaire sont publiées également par les auteurs sud-américains (Haberfeld, *Revista de Medicina*, São Paulo, 1920 ; et Basgal, *Thèse, Rio de Janeiro*, 1931).

Les *lésions bucco-pharyngo-laryngées*, et en particulier celles de la *langue*, sont, comme les lésions pulmonaires, assez fréquentes. En dehors du muguet (dû à un blastomycète assez voisin de celui isolé dans notre observation), ces lésions présentent des types divers. Castellani (1928) signale un cas avec macroglossie. Chalmers et Christopherson ont observé une forme verruqueuse de blastomycose de la langue (1914).

Plus souvent les blastomycètes déterminent, comme dans notre observation, des ulcérations. Ici, encore, ce sont les auteurs sud-américains qui semblent avoir surtout étudié ces cas. Des ulcérations de la commissure labiale et de la langue avec, sur les coupes, des blastomycètes inclus dans des cellules géantes sont signalées dans 3 cas par Fernando Terra (Rio de Janeiro, 1923). Un malade vu par Olympio Oliveiro Ribeiro da Fonseca (République Argentine) présentait de nombreuses ulcérations peu profondes, à bords nets, de la langue, du voile du palais, des amygdales, de la luette, ayant tendance à s'étendre vers le larynx, et dues à *Coccidioides immitis*.

L'association d'une blastomycose à la tuberculose est-elle fréquente ?

Une notion est classique : celle de la prédilection avec laquelle les mycoses s'observent chez tous les débilités, et en particulier les tuberculeux. Cependant Montgomery, sur 32 malades atteints de blastomycose, n'en trouve que 4 entachés de tuberculose, celle-ci étant même, pour certains d'entre eux, très douteuse.

Il est un fait sur lequel il nous paraît intéressant d'insister : la très grande similitude des lésions pulmonaires blastomycétiques et tuberculeuses, tant du point de vue clinique que du point de vue anatomo-pathologique. Avant la découverte des levures dans les crachats, les malades atteints de mycose pulmonaire, amaigris, fébricitants, présentant des foyers de râles multiples, souvent des épanchements pleuraux, ont toujours été pris pour des tuberculeux. Même à l'autopsie, la ressemblance des lésions est frappante. C'est ainsi qu'Aldo Castellani et Igino Jacono (1933) décrivent les lésions constatées dans un cas de blastomycose pulmonaire primitive : « Petits nodules blanchâtres, présentant l'aspect de tubercules miliaires ; à la coupe, leur centre est occupé par une masse nécrotique contenant des cellules de levure, entourée de cel-

lules géantes et d'un tissu de granulation. » Des lésions nodulaires du péritoine et des poumons sont également signalées par Olympio Oliveiro Ribeiro da Fonseca (République Argentine, 1928) qui insiste sur leur aspect « très proche de celui de la tuberculose miliaire ». On conçoit que, dans notre observation, la constatation de granulations multiples pleuro-péricardo-péritonéales n'ait pas suffi à nous faire penser à la tuberculose. Seule la découverte du bacille de Koch sur les coupes l'a rendue indiscutable. Les bacilles tuberculeux pouvant être très peu nombreux et n'apparaissant que sur les coupes colorées au Ziehl, on peut se demander si la même association n'a pas passé inaperçue dans d'autres observations étiquetées mycose pulmonaire, ou péritonéale, pure. La fréquence de l'association à la tuberculose est donc peut-être plus grande en réalité qu'on ne l'a signalé.

En résumé. — 1° Le cas de mycose viscérale généralisée que nous rapportons nous a paru intéressant à un double titre : la rareté du blastomycète en cause, d'une part; les caractères assez spéciaux du tableau clinique, d'autre part.

Le *Candida tropicalis*, en effet, n'a été signalé, à notre connaissance, que deux fois en France ; et c'est la première fois qu'on le rencontre dans un liquide d'ascite.

Cliniquement, la fièvre élevée, l'altération extrême de l'état général pendant les deux mois qu'a duré la maladie, la dyspnée intense hors de proportion avec des signes physiques longtemps discrets, la diminution progressive de l'ascite évoluant vers le cloisonnement, enfin l'apparition tardive d'ulcérations de la langue, du pharynx et du larynx réalisaient un ensemble bien particulier.

2° Bien que le bacille de Koch, retrouvé *post mortem* sur les coupes, ait joué un rôle important dans l'évolution mortelle de la maladie, le blastomycète ne nous semble pas s'être comporté en simple saprophyte. Sa présence constante dans le liquide péritonéal, constatée à plusieurs reprises dans les crachats, nous interdit de le penser. D'ailleurs, dans les autres cas publiés, *Candida tropicalis* s'est révélé être une levure pathogène.

Certes, le rôle respectif joué par le bacille tuberculeux et le blastomycète (de même que celui des microbes associés) est difficile à déterminer. Cependant, les lésions bucco-pharyngées, différentes d'aspect des ulcérations tuberculeuses banales, et dans lesquelles le bacille de Koch n'a jamais pu être mis en évidence, tandis que des levures y ont été trouvées, nous paraissent de nature exclusivement blastomycétique.

3° Notre cas souligne, une fois de plus, la nécessité de rechercher toujours la tuberculose devant une mycose en apparence pure. Il faut y songer notamment lorsque le traitement ioduré reste inactif. L'absence de levures dans les divers viscères, à l'autopsie de notre malade, montre bien que c'est la tuberculose qui l'a emporté, la mycose étant sinon guérie, du moins très améliorée.

Bibliographie.

E. BRUMPT, *Précis de parasitologie*, 1936.

BLANCHARD, SCHWARTZ et BINOT, *Archives de parasitologie*, t. I, 1903.

CASTELLANI, Notes on blastomycosis. Its etiology and clinical varieties (*Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 1928, vol. XXI).

CASTELLANI et IGINO JACONO, Observations on fungi isolated from cases of blastomycosis cutis and blastomycosis pulmonales in North America and Europe (*Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, octobre 1933).

A. CHALMERS et J.-B. CHRISTOPHERSON, *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1914, n° 9.

HARTER, De la blastomycose humaine (*Thèse Nancy*, 1909).

W. HABERFELD, Nova Contribuição ao estudo de blastomycose interna (*Revista de Medicina, São Paulo*, 1920).

HUDELO, RUBENS-DUVAL et LÆDERICH, *Bull. et Mémoires de la Société médicale des hôp. de Paris*, 6 juillet 1906

LÆDERICH et RUBENS-DUVAL, La mycose de Gilchrist, blastomycose ou oïdiomycose des Américains (*Revue de médecine*, 10 octobre 1909).

LÆDERICH et RUBENS-DUVAL, Contribution à l'étude des blastomycoses (*Archives de parasitologie*, n° 2, 1910).

M LANGERON et P GUERRA, Nouvelles recherches de zymologie médicale (*Annales de parasitologie*, XVI, n°s 1, 2, 5, 6, 1938).

MORRIS MOORE, Blastomycosis. Report of a case with a study of the etiological factor, and a classification of the organism (*Annals of the Missouri Botanical Garden*, february 1933).

O'DALY, Las blastomicosis in Venezuela. Servicio de anatomia patologia del hospital Vargas (*Communicacion a la Sociedad de Medicos y Cirujanos de los hospitales*, déc. 1937).

M. POTRON, Présence d'une levure au cours d'une infection pleuro-pulmonaire grave (*Revue médicale de l'Est*, 1913).

OLYMPIO OLIVEIRO RIBEIRO DA FONSECA, *Cuarta reunion de la Sociedad Argentina de patologia regional del Norte*, Santiago del Estero, mai 1928.

R.-V. TALICE et MAC KINNON, Primer caso de blastomicosis (tipo Gilchrist) observado en el Uruguay. Agento patogeno *Micotorula albicans* (Ch. Robin, 1853) [*Apartado de los Archivos Uruguayos de Medicina, Cirurgia y especialedos*, III, 2 agosto 1933, p. 177].

F. TERRA, Tres casos de blastomycose (*Brazil Medico*, 27 janvier 1923).

WALKER et MONTGOMERY, *Journal of the American Medical Association*, avril 1902..

LE SODOKU

ÉTAT ACTUEL DE SON DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE ET DE SES RÉSERVOIRS DE VIRUS

PAR

Maurice ROUX
Chef de clinique à la Faculté.

Parmi les infections spirillaires actuellement connues, le sodoku est une de celles qui soulèvent le plus grand nombre de problèmes non résolus : les modes de transmission, comme la classification de son agent pathogène, prêtent encore à discussion ; les réactions humorales et immunobiologiques y présentent encore de nombreuses inconnues ; et il n'est pas jusqu'à l'impossibilité toujours persistante de cultiver son germe qui ne soit, pour les biologistes, obligation d'efforts continus.

Loin d'être exceptionnelle en France, c'est une affection qui semble universellement répandue sur le globe, mais la fréquence de son apparition dépend de deux facteurs : la pullulation globale des rats et le pourcentage des rats infectés par le spirille. Le Japon remplit au maximum ces deux conditions, et cette maladie a pris, dans ce pays, une importance considérable qui est à l'origine des nombreux travaux faits sur ce sujet.

Rappel clinique. — Peu de choses sont à reprendre sur la *symptomatologie* du sodoku. Il s'agit, en effet, d'une affection qui semble avoir été observée depuis la plus haute antiquité, mais dont les premières descriptions précises ont été faites par les Américains il y a un siècle (Wilcox, 1840). En France, l'observation la plus ancienne date de 1884 (Millot-Carpentier), mais, à vrai dire, c'est seulement depuis la guerre de 1914-1918 que cette maladie infectieuse a conquis droit de vie dans le domaine médical courant.

Le sodoku présente chez l'homme une évolution clinique caractéristique, toujours précédée par une *période d'incubation* dont la durée est de dix à vingt jours, rarement plus courte, parfois plus longue. Généralement, le malade a présenté, les jours précédents, une plaie qui est la porte d'entrée ; plaie souvent minime, siégeant aux parties découvertes (doigts, avant-bras, oreilles, etc.), mais pouvant fort bien être passée inaperçue. Elle se cicatrise ordinairement en peu de jours, sans douleur, sans suppuration, laissant une cicatrice souple et indolente que le malade a facilement oubliée lorsque éclate la maladie, toute la période d'incubation restant absolument silencieuse.

La maladie débute *au siège de la plaie causale* par des symptômes locaux, caractérisés par un accident local s'accompagnant de lymphangite et d'adénite. Parfois, du prurit, des fourmillements ou une douleur attirent l'attention sur la cicatrice et, rapidement, quelques heures après, se constitue un véritable *chancre d'inoculation* au niveau de l'ancienne plaie : il existe alors un placard rouge, chaud, dur, présentant une douleur spontanée et provoquée. On y peut reconnaître souvent les traces (grosses comme des grains de riz) de la morsure du rat (Dujarric de La Rivière) (1). Ses dimensions sont variables, pouvant aller de celles d'une pièce de deux francs à celles d'une paume de main ; sa base est indurée, ses bords rouges et bien limités. Parfois, on peut observer quelques phlyctènes, une eschâre en son centre, mais il ne suppure jamais. Ce placard inflammatoire s'accompagne de *lymphangite* et d'une *adénite* dans le territoire correspondant, avec, dans certains cas, une réaction phelgmoneuse importante, surtout au niveau de la face. Tous ces symptômes locaux auront une évolution spontanément résolutive en quatre à six jours. Cet ensemble de signes locaux, déjà très suggestif, n'évite pas, bien souvent, la méconnaissance du diagnostic, qui reste orienté vers l'hypothèse d'un phlegmon, d'un panaris, parfois d'une érysipèle.

Mais, quelques heures ou quelques jours après l'extériorisation de ces signes locaux, parfois même alors qu'ils ont entièrement disparu, la *fièvre* apparaît : ce sera le symptôme prédominant, et elle affectera essentiellement le type récurrent, atteignant 40°, 41°, précédée de sueurs, de frissons et s'accompagnant de céphalée, d'une grande prostration et d'un pouls rapide ; la durée de l'accès est de un à trois jours et fait place à une apyrexie complète.

En même temps que cet accès fébrile se révéleront deux données positives fort importantes : une reviviscence des signes locaux et une éruption ; un à cinq jours après le premier accès fébrile survient un *exanthème* disséminé sur tout le corps, les surfaces pileuses seules étant exceptées. Ce

sont des macules rouge pourpre, à contours réguliers, rarement polycycliques ; leur dimension varie entre celles d'une tête d'épingle et d'une pièce de cinq francs. Plus rarement, on a observé une éruption papuleuse ou en cocarde, ou même purpurique. Cet exanthème pâlit rapidement et disparaît en général en deux jours, le plus souvent sans desquamation. On conçoit qu'à cette phase de la maladie le diagnostic puisse être orienté vers une fièvre éruptive, une rougeole, un érythème polymorphe, etc. Cependant, la *reviviscence des signes locaux* doit fixer l'attention, et cet ensemble de symptômes : accès fébrile brutal, exanthème, réveil inflammatoire local et lymphangitique, est très évocateur du sodoku. Un interrogatoire serré doit permettre alors de retrouver les antécédents caractéristiques et de confirmer le diagnostic par les épreuves biologiques.

D'ailleurs, en l'absence de traitement, l'évolution restera extrêmement suggestive. Spontanément, la poussée fébrile tombe après deux ou trois jours, l'éruption disparaît, l'inflammation locale s'estompe. Le malade devient euphorique et semble guéri. C'est alors que surviennent les récurrences : l'apyrexie va persister deux à sept jours jusqu'à la survenue d'un *nouvel accès fébrile*, tout aussi brusque que le premier et s'accompagnant souvent comme lui d'une reviviscence des signes locaux et d'une réapparition de l'exanthème. On observe, en moyenne, six à dix récurrences, mais leur répétition peut varier de 2 à 170 (Hata). Ainsi a-t-on signalé des cas de durée très longue : deux ans et demi dans une observation de Frugoni, huit ans chez une malade vue par Surveyor à Bombay ; enfin, le malade dont Van Lookeren-Campagne (2) a relaté l'histoire avait un sodoku évolutif depuis vingt ans. Mais le *caractère cyclique* de cette fièvre reste difficilement explicable. On ne peut évoquer ici un cycle évolutif du parasite comparable à celui du paludisme, le spirille du sodoku ne subissant dans son existence aucune évolution semblable. Kuipers (3) pense que ce caractère cyclique de l'évolution du sodoku chez l'homme ne peut être attribué que soit à une augmentation périodique de la production des toxines, soit à une modification périodique entre les toxines et la résistance corporelle du malade. Nous avons émis une autre hypothèse basée sur le fait que les spirilles se localisent plus ou moins rapidement dans les tissus, ganglions lymphatiques, etc. ; on peut supposer que, durant la période où les spirilles demeurent localisés, la maladie reste dans une phase de latence, pour présenter un nouvel accès dès qu'il y a une décharge de spirilles dans la circulation générale. Ceux-ci, arrivant dans un sang contenant de nombreux anticorps, sont rapidement lysés et échappent à l'examen direct.

Sous l'influence du traitement, l'évolution du sodoku est toute différente : les injections intraveineuses d'*arsenic trivalent* entraînent une guérison rapide, après parfois une ébauche de récurrence ; il importe de faire des doses suffisantes, mais on peut dire qu'en pratique l'action curative nette, rapide et totale de la chimiothérapie arsenicale a le pas sur toutes les autres médications ; ces dernières ne sauraient prétendre entrer dans la thérapeutique qu'en cas d'intolérance arsenicale.

Bien des aspects cliniques peuvent modifier le tableau caractéristique que nous venons d'esquisser. On a observé des formes avec signes nerveux, anémie importante, éruption confluente. Il existe aussi des cas avec périorchite : forme rare, décrite pour la première fois par P. Mollaret et Bonnefoi (4) en 1939, chez un enfant de douze ans griffé par un chat. Vers le vingtième jour, le petit malade présenta un œdème du scrotum avec augmentation de volume et inflammation des enveloppes péritesticulaires, mais laissant indemne le testicule lui-même. L'intérêt biologique d'un tel cas est à souligner, car il est à rapprocher du symptôme analogue observé fréquemment chez le cobaye, la souris et même le lapin. Il existe aussi des formes anormales par l'absence de fièvre ou l'absence d'exanthème. La possibilité de tous ces aspects atypiques rend le diagnostic d'autant plus délicat que les antécédents de morsure de rats sont souvent méconnus ou peuvent faire totalement défaut ; et il n'est pas surprenant de voir le diagnostic orienté vers un typhus murin, une fièvre exanthématique, un purpura infectieux ou une fièvre de Malte. Inversement même, si la morsure du rat est bien mise en valeur, il est une affection qui fut longtemps méconnue et qui a été souvent étiquetée sodoku : c'est la *septicémie à « Streptobacillus moniliformis »*, bien individualisée maintenant depuis les travaux de M. Lemierre (5) et de Morin (6). Aussi les épreuves biologiques apparaîtront donc, toujours, comme indispensables pour étayer un diagnostic de sodoku, et nous verrons, chemin faisant, les problèmes immunologiques soulevés par cette intéressante infection.

Le diagnostic biologique. — Le diagnostic du sodoku doit, en effet, s'étayer sur des méthodes biologiques, mais celles-ci sont de valeur très inégale : soit méthode directe, telle la recherche du parasite dans le sang, le chancre, les papules ou le ganglion ; soit méthodes indirectes, qui comprennent les inoculations aux animaux de laboratoire, la recherche des propriétés spirillo-

lytiques, l'épreuve de la déviation du complément.

La recherche *directe* du parasite tente de mettre en évidence le *spirille*. Il s'agit bien, en effet, d'un spirille, qui fut découvert en 1887 par Carter (7) dans le sang d'un rat. Mais à cette époque aucun rapport ne fut établi entre ce germe et le sodoku. Pendant une longue période, le sodoku fut successivement attribué aux germes les plus variés : *Telosporidie*, *Aspergillus*, *Diplococcus*, *Streptothrix*, etc. Le rôle définitif du spirille fut découvert en 1918 par Futaki, Takaki, Taniguchi et Osumi (8), qui attribuèrent le sodoku à *Spirochæta morsus muris*. Et, en 1919, Kusuma et ses collaborateurs assimilèrent ce micro-organisme au *Spirillum minor* décrit par Carter. Le cycle était ainsi fermé : le spirille, découvert par Carter en 1887, était, après trente ans d'erreurs diverses, reconnu comme l'agent causal du sodoku. La discussion n'était pas close, cependant, car la classification de ce parasite est sujette à des interprétations diverses : suivant les auteurs, on le range parmi les Spirochètes, les Spirilles, les Tréponèmes, les Spironèmes ou les Leptospires. A vrai dire, on doit le ranger parmi les *spirilles* par suite de ses caractères principaux (A. Pettit) (9) : la rigidité du corps microbien, l'absence de membrane ondulante et la présence de cils terminaux. Et nous pouvons ajouter que les différentes souches de spirilles qu'on peut isoler chez l'homme, le rat et la souris constituent une seule et même espèce, et que nous n'admettons plus la distinction et même l'opposition, proposées par Mlle Ruys (10), entre le *Spirillum minus*, variété *muris*, parasite habituel des souris, et le *Spirillum minus*, variété *morsus muris*, souche de l'homme et des rats.

Les caractères morphologiques du spirille sont faciles à préciser : il présente un *corps* trapu dont la longueur moyenne est de 2 µ 5, et qui conserve une rigidité constante. A ses deux extrémités, le corps s'effile en pointe pour se continuer par des *flagelles*, ordinairement 1 ou 2 à chaque extrémité et d'une longueur moyenne de 3 à 5 µ (A. Robertson) (11). Dans l'ensemble, les mouvements du spirille sont extrêmement vifs et caractéristiques : il progresse rapidement en ligne droite, donne des à-coups brusques çà et là, et change de direction de façon soudaine, en pivotant sur son axe. Mais, toujours, le corps reste rigide et se déplace d'une seule pièce. Sa filtrabilité, étudiée en 1915 par Salimbeni, reste très douteuse.

Durant l'évolution du sodoku, la recherche du spirille par *examen direct* est souvent décevante. Toutefois, on devra toujours le rechercher dans le *sang* au moment des poussées fébriles. On prélève 10 centimètres cubes de sang que l'on recueille dans un tube contenant 2 à 3 centimètres cubes de citrate de soude à 5 p. 100. On peut faire un *frottis* simple avec coloration et examen microscopique immédiat. Mais le mieux est de pratiquer l'examen soit en goutte épaisse, soit — surtout — après centrifugation. Les *colorations* les meilleures sont obtenues par la méthode de Giemsa ou de Fontana-Tribondeau, ou par l'encre de Chine, qui colore bien les spirilles, mais dont la technique est plus délicate. Nous employons *le procédé de P. Mollaret*, coloration inspirée des procédés de *coloration vitale*, qui présente des avantages importants : finesse de la coloration, mise en évidence des flagelles, corps peu déformé et rapidité de la technique (M. Roux) (12). Par cette méthode, les spirilles, mobiles au début, sont tués rapidement sous les yeux mêmes de l'observateur et s'immobilisent dans toutes les phases de leurs mouvements, sans contractions secondaires déformantes. Plus rapidement encore, on peut faire un examen à l'*ultramicroscope* qui permet à un œil expérimenté de recueillir avec certitude les caractères d'identification du spirille : corps rigide, cils à chaque extrémité, mouvements arythmiques d'avance et de recul. Malheureusement, il est exceptionnel d'obtenir ainsi un résultat positif, car les spirilles sont très rares dans le sang. Les mêmes méthodes de recherches pourront être mises en œuvre sur l'exsudat du chancre, la sérosité obtenue par ponction ganglionnaire, parfois même sur la sérosité d'une papule exanthématique ou dans les urines centrifugées. Mais l'insuccès de ces recherches est presque la règle.

L'isolement du spirille dans le sang ou les humeurs du malade est, par ailleurs, handicapé du fait que toute *culture* est impossible. Malgré ce qu'on peut lire dans des traités classiques et des articles récents, aucun milieu n'est actuellement susceptible d'être employé avec succès pour la culture du spirille du sodoku. Les soi-disant résultats obtenus d'abord sur le milieu de Schimamine, puis sur les milieux de Vervoort et de Jœkes n'ont pu être contrôlés avec succès. Nous-même avons eu l'idée de faire des essais de *culture sur des embryons de poules*, le terme de culture ayant ici la valeur d'une inoculation ; des œufs de poule fécondés ont été inoculés avec du matériel infectant variable : tantôt du sang virulent, tantôt le résidu liquide du broyage d'une rate de souris ou de cobaye infectés et riches en spirilles. Les résultats ont été négatifs et jamais l'examen direct ne nous a permis de déceler l'existence de spirilles dans l'embryon infecté. Les circonstances ne nous ont pas permis de vérifier si le sang de l'embryon

de poule ainsi contaminé infectait les souris. Une infection très discrète aurait été constatée récemment par Dubois (13).

L'inoculation aux animaux est la méthode de choix, et elle permet, dans une majorité relative de cas, de confirmer le diagnostic. La sérosité inflammatoire, le suc ganglionnaire et surtout le sang seront inoculés d'une part à des souris, d'autre part à des cobayes. Chez la *souris*, il faut toujours vérifier, avant l'inoculation, l'absence de spirillose spontanée. On peut faire l'injection par voie sous-cutanée, mais nous conseillons l'injection intrapéritonéale de un demi à 1 centimètre cube. A partir du cinquième ou sixième jour, on fait quotidiennement un prélèvement de liquide péritonéal avec une pipette sureffilée. Une toute petite goutte suffit à faire un examen à l'ultramicroscope qui montre très rapidement l'existence ou l'absence de spirilles. Ceux-ci apparaissent ordinairement dès le septième ou huitième jour, parfois plus tard, et ils peuvent être très nombreux (10 à 50 par champ microscopique).

Chez le *cobaye*, l'injection du produit suspect peut être soit sous-cutanée, soit intrapéritonéale, mais nous conseillons l'injection intradermique profonde qui donne les lésions les plus typiques (orchite) et très souvent l'apparition d'un beau chancre d'inoculation. A partir du huitième ou dixième jour, on guette l'apparition des spirilles dans le sang ou dans le liquide péritonéal, par simple examen à l'ultramicroscope. A l'opposé des souris, qui supportent bien l'infection, le cobaye meurt le plus souvent dans un délai de quinze jours à un mois ; parfois il fait une infection chronique plus longue. Le degré de virulence des souches est d'ailleurs très variable : mais, chez la souris aussi bien que chez le cobaye, les spirilles ne persistent que peu de jours dans le sang de l'animal et se localisent rapidement et électivement dans le péritoine, la rate, le foie, les reins, le cœur, exceptionnellement dans les poumons. Sur des coupes après nitratation, les spirilles sont parfaitement mis en évidence dans ces différents organes.

On peut aussi inoculer d'autres animaux, tels que le rat, le lapin, le singe, mais uniquement dans un but de recherches scientifiques. Il est à noter que le *lapin* présente précocement dans son sang des *anticorps* dont la quantité va en augmentant rapidement. Pour Mooser (14), l'antigène serait constitué par les spirilles qui restent logés dans les tissus, en particulier dans les ganglions lymphatiques, et les anticorps, incapables de franchir la paroi des vaisseaux sanguins intacts, ne pourraient lyser les spirilles.

L'inoculation expérimentale à l'homme du spirille du sodoku a été faite pour la première fois par Theiler (15), en 1926, dans un but thérapeutique et surtout chez des malades atteints de paralysie générale. Si cette méthode thérapeutique ne semble pas vouée à un grand avenir, du moins a-t-elle permis une étude expérimentale du sodoku chez l'homme. Elle fatigue peu le malade, et les accès sont très facilement interrompus de façon radicale.

En pratique, les inoculations pratiquées dans un but diagnostique ne sont faites qu'à la souris et au cobaye. Toutefois, les succès sont plus ou moins rapides et parfois inconstants ; il est des cas (presque 50 p. 100) où le sang ou les sérosités d'un malade atteint du sodoku le plus authentique ne contaminent les animaux à aucun moment. Il va de soi que, pour rencontrer le maximum de chances de succès, l'inoculation doit être pratiquée au début de la maladie. Il résulte de tout ceci qu'une méthode de diagnostic particulièrement utile à pratiquer sera la recherche des *propriétés spirillolytiques* du sérum. La présence de *lysines* est, en effet, un des phénomènes humoraux les plus intéressants dans le sodoku. C'est en 1917 que Ido, Wani et Okuda (16) découvrirent dans le sérum de convalescents des substances lytiques pour le spirille. La découverte de cette propriété lytique permit de fournir un élément précieux pour le diagnostic du sodoku, de rechercher les liens qui existent entre les différentes souches de spirilles, enfin de contrôler l'immunité des sujets ayant contracté l'affection. En pratique, chez un malade suspect, deux techniques peuvent être employées :

a. *In vitro*, on met en présence quelques gouttes de sérum du malade suspect et quelques gouttes du sang de souris ou de cobayes infectés expérimentalement et riches en spirilles. Ce mélange, mis entre lame et lamelle, est porté à l'ultramicroscope et, après un temps variable, on assiste à la mort, à la lyse progressive et à la disparition totale des spirilles. Lorsque cette action est lente, on perçoit les différentes phases lytiques : les mouvements des spirilles se ralentissent, les flagelles présentent des mouvements moins rapides ; puis la lyse débute : le corps devient de plus en plus transparent, s'amincit, et les mouvements se réduisent à quelques contractions saccadées des flagelles. Après un temps variable, la lyse est complète. Quand la préparation contient quelques bulles d'air, les spirilles situés au voisinage de celles-ci paraissent résister plus longtemps ; leur nombre tend même à croître à ce niveau (P. Mollaret) ; peut-être y a-t-il là la signature d'un certain tropisme ? Dans un but diagnostique plus précis, nous conseillons de procéder avec des dilutions progressives du sérum et de chronométrer le temps mis à obtenir

la lyse complète. Quand le sérum est très actif, la lyse est presque immédiate, s'achevant durant la préparation — cependant rapide — de cet examen. Lorsque le pouvoir lytique est moindre, ou bien suivant le titre des dilutions, on peut contrôler le temps nécessaire à la disparition des spirilles (en général, à la dilution au centième, aucune action n'est observée). Ainsi, avec un sérum donné, on peut acquérir une véritable titration quantitative : calculer jusqu'à quelle dilution persiste la lyse et, pour une dilution donnée, mesurer le temps nécessaire pour que la lyse soit complète. En outre, chez le même malade, on peut, suivant la période d'évolution, tracer une véritable courbe du pouvoir spirillolicide. En moyenne, on peut dire que, chez l'homme atteint de sodoku, le pouvoir lytique semble apparaître dans le sérum entre le douzième et le quinzième jour après le premier accès. Il persiste plusieurs semaines ou plusieurs mois suivant les cas et disparaît ensuite. Le sujet devient alors réceptif à une nouvelle infection, et ceci est d'un intérêt doctrinal considérable.

b. *In vivo*, il s'agit d'un phénomène de même ordre que celui décrit par Pfeiffer à propos du choléra. Quatre à cinq gouttes du sérum d'un malade convalescent sont mélangées à quatre ou cinq gouttes du sang d'un cobaye ou d'une souris riche en spirilles. Le mélange est placé pendant une heure à la température ordinaire, à l'abri de la dessiccation et injecté alors dans le péritoine d'une souris ou d'un cobaye neuf. On recueille le liquide péritonéal, à la pipette, de demi-heure en demi-heure, et on note la diminution progressive des spirilles, puis leur disparition complète. On prend toujours soin de faire un animal témoin injecté seulement avec du sang parasité pur ou additionné de sérum homologue normal. L'animal d'expérience ne présente aucun trouble, tandis que le « témoin » est infecté dans les délais normaux.

Il est intéressant de noter que cette épreuve est strictement spécifique : le sérum d'un sujet atteint d'une autre spirillose ou d'une spirochétose ictéro-hémorragique n'exerce aucune action lytique vis-à-vis du spirille du sodoku (Ido). Or cette méthode est d'autant plus intéressante que sa constance est quasi absolue. Aussi est-il relativement fréquent de voir des cas où, tandis que les examens directs et les inoculations ont été négatifs, la recherche des propriétés spirillolytiques vient, seule, étayer un diagnostic hésitant.

Quant à la *réaction de fixation du complément*, son intérêt est encore à débattre. Nakamura (1928) a obtenu des résultats intéressants en préparant un antigène à partir du cœur de cobaye soumis à une extraction par l'alcool. Wooley, en 1936, publie un cas fort intéressant dans lequel le Hinton-test a suivi toute l'évolution de la maladie : négatif au début, positif entre le vingt et unième et le trente-cinquième jour, et redevenant négatif après la guérison. Nous-même avons essayé une réaction de déviation du complément à partir d'un antigène tiré du poumon ou de la rate de cobayes infectés. Actuellement, on peut dire qu'aucune réaction de ce type n'a donné de résultats probants. Et cependant, pour de nombreux auteurs, la *sensibilisatrice* serait décelable par la réaction de Bordet-Wassermann ; et Mc Dermott (17) a pu écrire : « Si la syphilis peut être exclue, une réaction de Bordet-Wassermann positive est très significative. » En réalité, les résultats sont contradictoires, et c'est ainsi que Clément (18) rapporte 14 cas positifs contre 12 négatifs. Un fait reste acquis : c'est que tous les cas de sodoku ne donnent pas de réactions de Bordet-Wassermann positives, mais que la réaction de Bordet-Wassermann est positive dans un trop grand nombre de cas pour qu'on ne puisse incriminer que la syphilis. Comment interpréter ces divergences ? Sans aucun doute, les processus humoraux déclenchés par le spirille sont très voisins de ceux déclenchés par la syphilis. Peut-être faut-il trouver une explication dans le fait, rapporté par Tani et Sanada, que les *réagines* du sodoku ressemblent aux réagines de la syphilis et que, seule, leur réaction thermolabile les différencie.

Après la recherche des lysines et de la sensibilisatrice dans le sérum des sujets atteints de sodoku, il est naturel que l'on se soit attaché à découvrir des *agglutinines*. Leur existence, signalée par Yamada et par Kuipers, reste très problématique, et la *séro-agglutination* est une épreuve qui ne donne aucun résultat.

D'autres méthodes d'investigation ont été recherchées : telle la *réaction des immunisines* (Mooser, Schockaert) (19) ; telle encore la *diazo-réaction* (Toriyama). Mais, en pratique, de toutes ces méthodes biologiques, il faut seulement retenir, à l'heure actuelle, la recherche directe des spirilles, l'inoculation aux animaux et la recherche des propriétés spirillolytiques.

Les réservoirs de virus. — Le sodoku a été attribué depuis longtemps à la morsure des rats, ce qui lui a valu des dénominations multiples, variant avec chaque pays, mais traduisant la même étiologie : Sodoku, Rat-bite-fever, Rattenbisskrankheit, Rattebeetziekte, Malattie da morso di topo, etc. Les *Muridés* constituent, en effet, les véritables *réservoirs de virus*, et le pourcentage des rats infectés est parfois considérable : il varie avec le pays et suivant l'espèce. C'est ainsi qu'à Toulon, d'après les recherches de Marcan-

dier et de Pirot sur les rats capturés à bord des bateaux de guerre, 18 p. 100 des rats seraient infectés par le spirille. Mais le pourcentage varie suivant le mode de recherche du parasite : il est relativement peu élevé si on le recherche dans le *sang*, tandis que, dans le *grattage des dents*, ou par injection du produit de grattage au cobaye, Lurbi affirme que 100 p. 100 des rats sont infectés. Mais, à côté de ces transmetteurs véritables du sodoku, il existe des porteurs transitoires qui ne sont que des vecteurs occasionnels et passagers du parasite. On ne saurait trop insister sur l'intérêt qu'il y a à ne pas les méconnaître, afin de ne pas repousser un diagnostic trop souvent encore basé sur le rôle exclusif du rat et de sa morsure dans la transmission de cette infection. Si nous avons relevé, à notre tour, un certain nombre de publications relatant des cas de sodoku transmis par des animaux d'espèce très variée (putois, furet, faucon, belette, singe, porc, écureuil, etc.), nous considérons comme spécialement intéressants les cas de contamination par le chien et par le chat.

Le rôle du *chat* dans la transmission de la maladie à l'homme est incontestable ; mais, alors que certains auteurs considèrent cet animal comme un réservoir de virus véritable, il semble qu'on ne doive le juger que comme un transporteur transitoire de spirilles. Deux arguments plaident en faveur de cette théorie (P. Mollaret) : l'un sera sérologique, c'est la faculté de voir le sérum du chat acquérir des propriétés immunisantes et spirillolytiques, faculté qui fait défaut chez les véritables réservoirs de virus (ce qui est le cas des muridés). L'autre argument est d'ordre spéculatif : étant donné le nombre de rats et de souris qu'un chat peut blesser dans son existence, et étant donné que dans tous les pays a été trouvée une proportion variable, mais non négligeable, de muridés infectés, on comprendrait mal que tous les chats ne finissent pas par devenir inéluctablement réservoir de virus. Aussi, en pratique, est-il logique de conclure que le chat doit être considéré comme un « transporteur transitoire » de spirilles tant que l'on n'aura pas constaté qu'il véhicule ces organismes de façon spontanée et durable.

Le même problème se pose pour le rôle du *chien*, et il peut être résolu avec les mêmes arguments. On conçoit donc l'impropriété du terme *fièvre-par-morsure-de-rat* presque universellement adopté ; et déjà les Japonais l'avaient partiellement admis puisque, à côté du terme « sodoku », ils employèrent aussi le terme de « biokoshio » (bio = chat, koshio = morsure).

La question de la *transmission* du spirille des animaux à l'homme mérite aussi d'attirer l'attention. Le plus souvent, c'est par la morsure que l'homme est infecté ; mais comme, en pratique, on ne trouve jamais — ou exceptionnellement — les spirilles dans la salive des muridés, plusieurs hypothèses sont invoquées pour expliquer le processus réel de la transmission. On admet généralement que, du fait de la morsure, la muqueuse gingivale ou buccale du rat est légèrement traumatisée et que, de cette façon, un peu de sang infecté passe dans le tissu mordu. Un travail très récent de Manouélian (20) montre que les spirilles ne se trouvent pas au niveau des cellules épithéliales des acini, ni des canaux excréteurs des glandes salivaires, mais qu'ils existent en très grand nombre au niveau des muscles striés de la langue ; il s'agit là d'un véritable myotropisme. Or une simple éraillure de la barrière épithéliale, parfois d'une minceur extrême (40 μ, 20 μ), suffit à faire passer quelques parasites dans la cavité buccale. D'autres auteurs pensent, avec Mooser, que les spirilles arrivent dans la cavité buccale par le conduit lacrymo-nasal, la localisation oculaire des spirilles étant fréquente chez les rongeurs. Ou encore, les poumons étant parasités, on peut supposer que les spirilles infecteraient la cavité buccale par décharges bronchiques. Toutes ces hypothèses ingénieuses peuvent jouer dans de rares cas, mais, de façon générale, les contaminations sont provoquées par de minimes éraillures de la muqueuse qui, lors de la morsure, permettent aux parasites de passer dans la plaie de la victime.

Il n'est pas, d'ailleurs, que la morsure qui puisse être la voie de contamination ; une griffade ou n'importe quelle érosion peut permettre la pénétration du micro-organisme. On conçoit donc qu'on ne doive plus accepter le réflexe habituel trop souvent admis : « sodoku = morsure de rat ». Tout au contraire, le rat n'est pas le seul animal qui puisse transmettre le sodoku ; le rat peut transmettre d'autres affections que le sodoku ; le sodoku peut ne pas relever d'une morsure.

Il nous a semblé utile de souligner l'intérêt de ces notions dont la méconnaissance risquerait de faire errer le clinicien et retarderait la mise en œuvre des méthodes biologiques qui doivent étayer un tel diagnostic : la recherche directe des spirilles, l'inoculation aux animaux et la recherche des propriétés spirillolytiques du sérum.

Bibliographie.

La bibliographie complète sera trouvée dans *Le Sodoku, conceptions actuelles*, par M. Roux, *Thèse Paris*, 1940, chez L. Arnette, éditeur, à Paris.

(1) Dujarric de La Rivière (R.), Contribution à

l'étude des spirochétoses : le sodoku (*Ann. de médecine*, mars-avril 1918, t. V, p. 184-205).
(2) LOOKEREN-CAMPAGNE (Van), Le sodoku (*Thèse Leyden*, 1922).
(3) KUIPERS (F.), Bijdrage tot de pathogenesis van the Rattebeetziekte (*Neder Tijdschr. v. Geneesk.*, 1929, n° 11, p. 1346).
(4) MOLLARET (P.) et BONNEFOI (A.), Un cas de biokoshio (sodoku après griffage et morsure de chat) avec périorchite résolutive. Considération sur le rôle du chat dans la transmission de *Spirillum morsus muris* (*Bull. Soc. path. exot.*, 9 novembre 1938, t. XXXI, p. 855-866).
(5) LEMIERRE, REILLY, LAPORTE et MORIN, Sur une nouvelle fièvre par morsure de rat (*Bull. Acad. méd. Paris*, 1937, t. CXVII, n° 24).
(6) MORIN (M.), Les septicémies à *Streptobacillus moniliformis* (*Thèse Paris*, 1938).
(7) CARTER (H.-V.), Note on the occurrence of a minute blood spirillum in an Indian Rat (*Sci. Mem. by Med. Officer of the Army of India*, 1887, part. III, p. 45).
(8) FUTAKI, TAKAKI, TANIGUCHI et OSUMI, The cause of the rat-bite-fever (*Jour. of Exper. Medic.*, janvier 1916, t. XXIII, p. 39 et 249).
(9) PETTIT (A.), *Contribution à l'étude des Spirochétidés* (un vol, Paris, 700 pages, 1929).
(10) RUYS (A.-Ch.), De verwekken der Rattebeetziekte (*Thèse Amsterdam*, 1925).
(11) ROBERTSON (A.), Spirillum minus Carter 1887, the ætiological agent of a rat-bite-fever. A review (*Ann. of Trop., Med. a Parasito*, octobre 1930, t. XXIV, p. 367-410).
(12) ROUX (M.), *Loc. cit.*
(13) DUBOIS (A.), Inoculation du sodoku à la poule et à l'embryon de poule (*C. R. Soc. biologie*, février 1940, t. CXXXIII, p. 100).
(14) MOOSER (H.), Experimental studies with a spiral organism in a wild rat (*Journ. of Exper. Med.*, avril 1924, t. XXXIX, p. 589, et octobre 1925, t. XLII, p. 539).
(15) THEILER, Experimental rat-bite-fever (*Amer Jl Trop. Med.*, 1926, t. VI, p. 131).
(16) IDO, ITO, WANI et OKUDA, Circulating immunity principles in rat-bite-fever (*Journ. of Exper. Med.*, 1917, t. XXVI, p. 377).
(17) DERMOTT MAC, Rat-bite-fever (*Quart. Med. Jl*, 1928, t. XXVI, p. 433-458).
(18) CLÉMENT (R.), Contribution à l'étude des spirochètes. Le sodoku (*Thèse Paris*, 1923).
(19) SCHOCKAERT (J.), Contribution à l'étude du sodoku (*Arch. Intern. Med. Exper.*, 1928, p. 133-227).
(20) MANOUÉLIAN, Structure de la langue chez les mammifères ; tropisme de certains virus et mécanisme de l'infection de la salive (*C. R. Soc. biol.*, 1er juillet 1939, p. 1012).

LE PALUDISME AUTOCHTONE

PAR

L.-C. BRUMPT

Chef de clinique médicale à la Faculté.

Le paludisme était très répandu en France jusqu'au milieu du XIXe siècle, époque depuis laquelle il a disparu progressivement. Dans les années qui ont précédé la guerre de 1914-1918, on citait bien encore quelques cas sporadiques le long du littoral, en Bretagne, en Vendée, dans les Charentes, les Landes, dans l'Hérault, en Camargue et, à l'intérieur, dans les Dombes, la Bresse, la Sologne et la Brenne ; mais en somme le paludisme ne posait plus de problèmes sanitaires importants en France continentale. La régression de l'endémie palustre n'était nullement le fait d'une prophylaxie méthodique ; elle était entièrement spontanée, et sa cause a provoqué de vives discussions. Bien des facteurs entraient en jeu : le drainage des régions marécageuses que l'on a mises en culture a certainement diminué le nombre des anophèles. Malgré cela, ces moustiques se trouvent encore en abondance dans toute la France au-dessous de l'altitude de 1 000 mètres. Une explication de cet « anophélisme sans paludisme » a été proposée par Roubaud, qui fait jouer à l'augmentation du cheptel un rôle primordial : les animaux domestiques constituent entre l'anophèle et l'homme un véritable « écran protecteur ». D'autres auteurs, avec Marchoux, E. Brumpt, pensent que le recul du paludisme est un phénomène social : la mise en valeur des terres, l'augmentation du bétail sont des éléments, parmi bien d'autres, de l'amélioration de la vie rurale depuis un siècle. On doit aussi faire la part de l'alimentation plus abondante, de l'habitation humaine devenue hostile aux anophèles parce que claire, sèche et aérée, de l'augmentation du pouvoir d'achat du paysan, qui a pu user largement de la quinine.

On pourrait objecter que des conditions analogues ont été réalisées dans bien des pays où l'endémie persiste. Il faut reconnaître, à ce sujet, que le climat septentrional a puissamment aidé à la disparition du paludisme en France, où l'on n'a pas à craindre, comme dans les pays chauds, des retours épidémiques

brutaux au moment où une prophylaxie rigoureuse semble triompher. Pour voir revivre sur notre sol des foyers de paludisme, il a fallu des conditions exceptionnelles comme les guerres. Les causes de reviviscence de la maladie sont encore sujettes à bien des controverses. Certes, les tranchées, les inondations volontaires créent des gîtes à moustiques supplémentaires, et le soldat est exposé à la piqûre nocturne des anophèles. Certes, la fatigue, la dépression morale et les traumatismes sont autant de facteurs favorisants. Bien plus importante est la présence sur le front français de réservoirs de virus constitués de 1914 à 1918 par les troupes coloniales et les rapatriés d'Orient. D'autre part, on ne doit pas négliger l'apport des travailleurs coloniaux dans la zone de l'intérieur.

Partout où le paludisme avait sévi des siècles auparavant et avait régressé grâce à la stérilisation progressive des réservoirs de virus, on vit apparaître dans l'armée des cas autochtones : dans les Flandres, en Alsace, en Argonne, dans l'Aisne, en Champagne. Le total des cas signalés pendant la guerre et les quelques années qui l'ont suivie atteint 388 de 1914 à 1924, selon Munéra (1925). Leur apparition a été sporadique ou a pris la forme de petites épidémies toujours limitées, jamais menaçantes. Il faut, à ce propos, rendre hommage au Service de santé, qui avait appliqué avec une juste compréhension du problème des mesures prophylactiques précoces : quininisation des coloniaux paludéens prolongée après leur retour en France, et création d'hôpitaux séparés pour coloniaux en dehors des zones d'anophélisme dont la carte précise avait été établie. Grâce à ces mesures, le paludisme n'a pas repris racine en France après la guerre, et les cas autochtones sont devenus des raretés depuis de nombreuses années.

Une éclosion de paludisme aurait pu être redoutée devant la vogue croissante de la malariathérapie ; mais les centres d'impaludation n'ont jamais constitué de foyers de diffusion du paludisme, fait aisément expliqué par la rareté des gamètes dans les infections obtenues par passages d'homme à homme.

Le paludisme autochtone, qui depuis longtemps était resté dans l'ombre, vient de reprendre de l'actualité depuis les événements de juin 1940.

Nous avons pu assister, à la Croix-de-Berny, à 8 kilomètres de Paris, à l'évolution très schématique d'une petite épidémie qui est venue nous prouver une fois de plus que, là où existaient des sujets réceptifs et des anophèles, l'introduction de réservoirs de virus suffisait à créer l'endémie palustre.

Évolution de l'épidémie.

1° Le 15 juin 1940 ont été internés au stade Métropolitain de la Croix-de-Berny des milliers de prisonniers parmi lesquels on comptait un certain nombre d'Africains du Nord, de Sénégalais, de Malgaches, *paludéens chroniques* chez lesquels les fatigues de la guerre, les traumatismes et l'alimentation insuffisante ont dû favoriser le réveil d'accès palustres au décours desquels les gamètes d'hématozoaires se trouvent dans le sang.

2° Les *anophèles* ont toujours pullulé dans la vallée de la Bièvre, rivière sinueuse et mal endiguée qui déborde et alimente des gîtes à moustiques permanents. Entre la Bièvre et le stade, à moins de 500 mètres des habitations d'Antony, existe un marais bien connu des parasitologues de Paris pour sa richesse en larves d'anophèles. Le 15 octobre, nous n'avons pas trouvé de larves, mais le 15 mai dernier on comptait de 200 à 300 larves par mètre carré. Inversement, les anophèles adultes sont actuellement rares dans les clapiers, alors qu'en octobre nous avions récolté en quelques minutes une cinquantaine de femelles d'*Anopheles maculipennis* (var. *atroparvus* et *messeæ*) en hibernation dans le clapier d'un de nos malades. Dans tous les petits pavillons qui forment cette agglomération de banlieue, on trouve de même un poulailler et un clapier : les anophèles s'y rencontrent d'autant plus qu'ils y trouvent les conditions d'obscurité, de tranquillité, de chaleur et d'humidité qu'ils recherchent aux approches de l'hiver et que l'habitation humaine ne peut leur fournir.

3° Les *sujets neufs réceptifs* étaient largement représentés par les prisonniers métropolitains et la population civile :

A. D'assez nombreux cas ont été observés à l'*intérieur du camp*, à la faveur de la dépression physique ou morale et de la sous-alimentation qui font habituellement le lit de l'infection palustre. La plupart des malades furent traités

sur place ; seuls les plus gravement atteints furent évacués sur les hôpitaux militaires, où MM. Gounelle et Hillemand reconnurent immédiatement leur origine autochtone.

B. A peu près en même temps éclata l'épidémie dans la *population civile*. Le 29 juillet un homme et le 1er août sa femme présentèrent une fièvre élevée et persistante qui motiva une consultation médicale. M. M. Lelong, qui connaissait l'existence du foyer d'anophélisme de la Croix-de-Berny, pensa au paludisme ; l'examen hématologique précisa l'espèce déterminante (*P. vivax*). Les cas suivants furent reconnus par le Dr Boelher, qui reçut dans sa clinique chirurgicale de Sceaux des malades envoyés avec le diagnostic de cholécystite et d'angio-colite. Aussitôt il avertit ses correspondants médicaux, qui ne tardèrent pas à découvrir de nouveaux cas dans leur clientèle. C'est ainsi que le Dr Ténine, qui exerce le plus près du carrefour de la Croix-de-Berny, en observa huit cas ; le Dr Tronquet, quatre, le Dr Perrachon, un ; le Dr Manesse, un. L'examen microscopique fait aux laboratoires régionaux par Mlle Mignon et M. Lafon montra toujours du *P. vivax*.

Quelques cas arrivèrent jusque dans les hôpitaux parisiens. M. Lereboullet observa deux cas de tierce bénigne aux Enfants-Assistés, tandis qu'à l'hôpital Cochin M. Rathery (1) recevait deux cas de tierce bénigne et M. Harvier (2) un homme et sa femme atteints de paludisme tropical à *P. falciparum*.

Nous arrivons au total de 19 cas, échelonnés ainsi :

Fin juillet, 1 ;
Début août, 1 ;
Fin août, 1 ;
Début septembre, 9 ;
Fin septembre, 2 ;
Début octobre, 1 ;
Fin octobre, 2 ;
Novembre, 1.

Dans seize cas il s'est agi de *P. vivax*, dans deux cas de *P. falciparum*. Deux cas cliniquement probables ne furent pas vérifiés microscopiquement. Ni l'âge n'a eu d'influence favorisante (deux enfants de trois ans et vingt et un mois ont été atteints, ainsi qu'un vieillard de quatre-vingts ans) ni le sexe (neuf femmes et huit hommes).

Il est intéressant de remarquer, au point de vue topographique, que tous les cas, sauf un, sont répartis dans un rayon de 300 mètres autour du stade Métropolitain et pénètrent peu à l'intérieur de l'agglomération, et que le cas extrême situé à un kilomètre est séparé du stade par une zone moins peuplée. Ces détails sont en accord avec des lois épidémiologiques déjà établies. D'une part, les maladies transmises par insectes ailés atteignent la périphérie d'une ville et respectent le centre. D'autre part, plus un pays est peuplé, moins les cas de paludisme s'éloignent du foyer d'anophélisme, comme s'il y avait une « protection de l'homme par l'homme ».

Dans le cas qui nous occupe, par exemple, il est évident que les anophèles, trouvant à se gorger sur place n'ont pas été tentés de parcourir les distances plus grandes qui les séparaient de Fresnes, Bourg-la-Reine et l'Hay-les-Roses, distances d'autant plus compatibles avec leurs possibilités de vol que les vents dominants les auraient plutôt favorisés.

Évolution de l'épidémie et avenir du paludisme autochtone.

A la suite de cette petite épidémie de paludisme autochtone, nous nous sommes demandé si l'endémie allait persister dans la région et quelles étaient les mesures prophylactiques à prendre.

I. Les *anophèles* ont certainement diminué dans la vallée de la Bièvre grâce aux progrès de l'urbanisation ; mais la Croix-de-Berny reste un foyer d'anophélisme actif dont l'éradication demanderait des travaux considérables que l'on ne peut envisager actuellement.

II. On ne peut davantage préconiser, dans le but de protéger les sujets sains, la transformation du logement et la pose de toiles métalliques coûteuses et difficiles à trouver.

III. Il est plus logique de centrer la prophylaxie sur les réservoirs de virus dont l'introduction a créé l'épidémie et dont la stérilisation doit faire disparaître la maladie.

(1) F. Rathery, M. Dérot, L.-C. Brumpt et F. Siguier, Deux cas de fièvre tierce bénigne. Étude épidémiologique d'un foyer de paludisme autochtone à la Croix-de-Berny (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, p. 780-787, 29 novembre 1940).

(2) P. Harvier et R. Claisse, Paludisme autochtone à *P. falciparum* contracté à Antony (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, p. 722-726, 15 novembre 1940).

a. *Les prisonniers coloniaux* ont été déplacés, et nous espérons qu'on leur a choisi des camps en dehors des zones d'anophélisme. Remarquons, d'autre part, qu'avec le vieillissement de l'infection leur sang perd progressivement son pouvoir infestant pour l'anophèle.

b. *Les malades connus* ont reçu des médicaments schizonticides et gaméticides, et, à notre connaissance, il n'a été observé qu'un cas de rechute vérifiée microscopiquement.

c. *Des cas nouveaux* auraient pu éclore au printemps par un double mécanisme : celui de l'*incubation prolongée* et celui de l'*hibernation du virus chez l'anophèle.* Ces hypothèses ne se posent d'ailleurs que pour *P. vivax*, car *P. falciparum* ne résiste pas au froid de nos hivers.

Dans les pays septentrionaux, comme la Hollande, l'Angleterre et la Russie, il est prouvé qu'un sujet infecté à la fin de l'automne peut rester en incubation tout l'hiver et ne présenter les premiers accès palustres qu'au printemps suivant. D'autre part, l'anophèle infecté peut, pendant l'hibernation, conserver des sporozoïtes de *P. vivax* dans ses glandes salivaires et, dès son réveil, conférer la maladie à l'homme sur qui il prend son premier repas sanguin. Il est fort probable que l'« écran protecteur » des animaux de basse-cour a joué son rôle dans ces pavillons de banlieue qui ont tous leur clapier et leur poulailler voisin de la maison.

Aucun nouveau cas ne s'est produit jusqu'à ce jour dans la région.

d. *Cas méconnus.* — Ayant eu l'occasion, dans le service du professeur Rathery, de vérifier l'action, déjà connue, des sulfamides (1162 F. et 693 F.) sur *P. vivax* et *P. falciparum*, nous nous sommes demandé si certains cas de paludisme autochtone sporadique ne pouvaient être méconnus. Il n'est pas impossible que, devant une pyrexie atypique, le médecin praticien ne cède au réflexe thérapeutique actuel et n'institue un traitement d'épreuve aux sulfamides. Cette hypothèse n'est pas valable pour la Croix-de-Berny, où les premiers cas ont été diagnostiqués précocement, et le déroulement de l'épidémie n'a pu être ignoré des médecins et même du public. Une erreur en sens inverse serait plus probable qui attribuerait au paludisme d'autres manifestations morbides du moment.

Conclusions.

Comme le faisait remarquer C. Dopter en 1921 (1) le nombre des cas de paludisme autochtone est resté modéré en regard des conditions particulièrement dures des quatre années de la grande guerre et en aucune région de France l'endémie palustre n'a survécu.

De même l'accumulation de facteurs éminemment favorables à l'éclosion du paludisme autochtone a été réalisée à la Croix-de-Berny. Pourtant le nombre des cas a été peu élevé, leur topographie limitée, leur allure clinique bénigne sans tendance aux rechutes et surtout aucun cas nouveau n'est apparu au printemps suivant.

Bien que le recul insuffisant risque de nous faire porter des conclusions prématurées, il se dégage de notre étude épidémiologique que le paludisme ne survivra probablement pas dans ce foyer si proche de la capitale.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Les symptômes neurologiques du coma insulinique et le concept dynamique de Jackson.

ISIDRO MOS DE AYALA (*Rev. de Psiqu. del Uruguay*, 4e année, no 23, p. 25, sept.-oct. 1939, Las sintomas neurologicos del coma insulinico y el concepto dinamico de Jackson), montre que l'insuline au même titre que le sommeil et les toxiques réalise une libération des fonctions inférieures du cerveau qui est remarquablement progressive. En quatre ou cinq heures, l'hypoglycémie donne d'abord un léger état d'excitation psychomotrice, puis de l'obnubilation, de l'apathie et de la somnolence, avec mouvements faciaux et buccaux de succion, puis des secousses cloniques, de l'hypertonie, des réflexes anormaux, des signes pyramidaux, des mouvements choréo-athétosiques et de torsion, des crises convulsives suivies d'une hypotonie généralisée d'aréflexie, et enfin de coma atonique profond avec dissolution complète des fonctions réflexes. Il y a dans cette progressivité une libération progressive de centres de plus en plus supérieurs. La récupération se fait dans un ordre analogue.

M. DÉROT.

(1) C. DOPTER, Le paludisme autochtone en France, *Annales d'hygiène publique et de médecine légale*, XXXV, p. 161-180, 1921.

Le Gérant : Dr ANDRÉ ROUX-DESSARPS. 5193-39. — Imprimé en France, à l'Imprimerie CRÉTÉ, CORBEIL.

LES MANIFESTATIONS ARTICULAIRES AU COURS DES RECTO-COLITES ULCÉREUSES CRYPTOGÉNÉTIQUES

(Étude clinique et pathogénique)

PAR

Jean ARNOUS et **Robert CLAISSE**
Chef de clinique à la Faculté de médecine. — Interne des hôpitaux de Paris.

Si les manifestations rhumatismales sont fréquemment observées au cours des dysenteries bacillaires, où elles donnent à certaines variétés cliniques une note très particulière, par contre, les colites amibiennes et surtout les recto-colites ulcéreuses cryptogénétiques semblent s'accompagner beaucoup plus rarement de réactions articulaires. Aussi croyons-nous intéressant de rapporter l'observation ci-dessous d'une malade hospitalisée récemment dans le service du professeur Harvier, à l'hôpital Cochin.

OBSERVATION I. — Mme E..., trente-six ans, femme de chambre, entre le 2 octobre 1940, à Cochin, pour rectorrhée purulente et hémorragique, arthropathie bilatérale des chevilles, asthénie marquée et amaigrissement.

Début des *troubles intestinaux* en mai 1940. Réfugiée en Bretagne, la malade voit apparaître progressivement des modifications des selles, qui deviennent plus fréquentes (trois à quatre par jour), avec émission de pus et de sang. L'absence complète de douleurs, de ténesme et d'épreintes lui permet de continuer son travail. Elle ne semble pas fébrile ; son état général est encore bon.

Les phénomènes *articulaires* ne se manifestent que *deux mois après*, en juillet, au niveau du pied gauche : les arthralgies, localisées d'abord au cou-de-pied, gagnent le talon, puis les orteils, et s'accompagnent d'un certain gonflement de la cheville. Les douleurs, peu marquées au repos, s'accentuent et deviennent très vives à la marche ; elles évoluent par paroxysmes douloureux de plusieurs jours, séparés par des phases d'accalmie. Une radiographie ne montre alors aucune lésion osseuse ni articulaire.

Pendant les semaines suivantes, l'état général et l'état local s'aggravent progressivement.

Examen à l'entrée : malade pâle, asthénique, ayant maigri de plusieurs kilos. Température oscillant entre 37°,5 et 38°.

L'examen clinique apporte peu de renseignements : abdomen souple et non douloureux à la palpation ; le foie et la rate ne semblent pas augmentés de volume. L'examen pulmonaire, cardio-vasculaire, neurologique, reste négatif.

Les selles, au nombre de cinq à six par jour à ce moment, sont de consistance à peu près normale, parfois pâteuses, mais constamment accompagnées d'émissions muco-purulentes et sanglantes. Le toucher rectal révèle une muqueuse souple ; le doigtier est souillé de muco-pus. A la rectoscopie, aspect de recto-colite ulcéreuse et hémorragique : sur toute la longueur explorée, la muqueuse est rouge, granuleuse, saignant facilement, avec érosions de grandes dimensions à contours polycycliques, recouvertes d'un exsudat purulent. (Dr Maison.)

Le toucher vaginal ne montre qu'un utérus rétroversé.

L'enquête étiologique donne les renseignements suivants :

Pas d'antécédent personnel : un enfant de quatre ans en bonne santé. Pendant son séjour en Bretagne, elle n'a pas eu connaissance d'épidémies régionales, elle n'a subi aucune carence alimentaire.

Son mari a déjà été en traitement dans le service en 1939 pour syphilis en évolution, avec déterminations osseuses (sternalgie), et, surtout, nous savons qu'il est un ancien légionnaire ayant passé plusieurs années au Maroc, où il a présenté plusieurs épisodes diarrhéiques, mais jamais de dysenterie caractérisée.

De nombreux examens de laboratoire ont été pratiqués avec les résultats suivants :

1° Pas de kystes ni d'amibes dans les selles, ni dans le pus prélevé à la pipette au niveau d'une ulcération ;

2° Ce pus renferme de nombreux polynucléaires, de rares éosinophiles, quelques lymphocytes et cellules épithéliales et un grand nombre d'éléments cellulaires détruits ;

3° Flore bactérienne : deux germes, isolés et caractérisés par cultures : entérocoque et colibacille ;

4° Recherche de bacilles de Koch négative ;

5° Numération globulaire et formule leucocytaire : anémie légère et mononucléose ;

6° Séro-diagnostic au Shiga et au Flexner : négatif ;

7° Intradermo-réaction de Frei négative ;

8° Bordet-Wassermann négatif ;

9° Urée sanguine : 0gr,24 p. 1 000 ;

10° Radiographie pulmonaire normale.

Au total, l'enquête étiologique reste négative.

Le fait remarquable, chez cette malade, résidait dans l'évolution simultanée d'une *arthropathie* et d'une *recto-colite ulcéreuse.*

Durant les six jours nécessaires aux différents examens, on vit, en effet, évoluer les phénomènes inflammatoires articulaires. Alors que, le 2 octobre, la cheville droite présentait le maximum de douleur et de gonflement, la cheville gauche, déjà un peu douloureuse, devient tuméfiée et rouge dans la région malléolaire, en même temps que les douleurs s'accroissent, et, le 6 octobre, les deux chevilles sont également atteintes.

La radiographie des tibio-tarsiennes et des articulations du tarse ne montre aucune lésion ostéo-articulaire.

L'hypothèse d'un rhumatisme blennorragique ayant été soulevée en raison d'une légère métrite du col découverte au spéculum, la recherche du gono-

coque est faite, après prélèvement cervico-utérin ; elle est négative.

La gono-réaction, par contre, est positive ; nous y reviendrons.

Par ailleurs, la vitesse de sédimentation se trouve nettement accélérée et la réaction de Vernes-résorcine est de 23.

Le 9 octobre, un *traitement d'épreuve anti-amibien* est mis en œuvre, malgré l'absence d'amibes et de kystes dans les selles.

Du 9 au 25 octobre, la malade reçoit chaque jour 0gr,04 d'*émétine*, jusqu'à une dose totale de 0gr,70.

Au bout de huit jours de traitement, on ne note aucune amélioration, ni de son état général, ni des fluxions articulaires, ni de la rectorrhée.

A la fin de la série d'émétine, le 25 octobre, on note, par contre, un abaissement thermique : 37° le matin, et une amélioration des symptômes : les selles sont encore un peu fréquentes (deux à trois par jour), légèrement purulentes, mais ne contenant plus de sang.

Cependant les phénomènes articulaires n'ont pas diminué d'intensité : la fluxion articulaire prédomine alors à la cheville droite, avec œdème, chaleur locale et points douloureux exquis sur la malléole externe, la malléole interne et à la partie moyenne du tarse. Par contre, les mouvements de flexion et d'extension du pied sont très peu douloureux.

Un traitement par le yatrène est alors entrepris, qui est suivi d'une amélioration très nette, tant locale que générale : les selles, devenues normales, ne renferment plus de muco-pus. A la rectoscopie, grosse amélioration : en quelques points, persistance de l'aspect granité de la muqueuse, qui saigne encore au passage du tube.

Les phénomènes articulaires rétrocèdent et disparaissent complètement en huit jours. La température est à 37° ; l'appétit est meilleur ; le poids augmente un peu.

La malade demande à sortir le *14 novembre*.

Elle revient consulter le 27 novembre pour une rechute légère :

A la rectoscopie : muqueuse rouge, recouverte par endroits d'un exsudat purulent ; quatre évacuations par jour avec glaires et sang, et surtout reprise de l'*arthrite de la cheville droite*.

Il est bien certain que la recto-colite ulcéreuse et hémorragique continue à évoluer. Mais le fait remarquable réside dans le parallélisme qui semble se manifester entre les phénomènes recto-coliques et articulaires.

De cette observation nous en rapprochons une autre, qui nous a été communiquée par le Dr Jean Rachet, auquel nous adressons nos remerciements. Il s'agit, dans ce cas, non pas d'une recto-colite, mais d'une colite haute, dysentériforme, sans lésion rectale décelable à la rectoscopie. Voici cette observation résumée :

OBS. II. — Mme P..., actuellement âgée de quarante ans, est prise brusquement, en août 1929, au bord de la mer, en Bretagne, d'une crise aiguë de dysenterie fébrile (40°). Cette crise dure trois à quatre jours, caractérisée par douze à quinze évacuations glairo-sanglantes quotidiennes, avec ténesme et épreintes. Elle guérit par un traitement symptomatique banal, aucune recherche étiologique n'ayant pu être pratiquée à ce moment.

Bientôt apparaissent des arthralgies localisées d'abord à la colonne cervicale, puis aux poignets et aux genoux, où l'on note une légère hydarthrose bilatérale. *Ce rhumatisme évolue par la suite par poussées subfébriles* (38°-39°), *d'une durée de trois à six semaines, entrecoupées par des rémissions incomplètes*, où persistent une limitation des mouvements par contracture réflexe et des algies quasi permanentes, quoique atténuées. Depuis 1930 jusqu'aujourd'hui, les crises se répètent sans rythme régulier, mais avec des paroxysmes nets au printemps et à l'automne. Depuis dix ans, des radiographies ont été pratiquées à six ou sept reprises ; aucune ne décela la moindre altération ostéo-articulaire.

A chaque poussée nouvelle réapparaît une crise éphémère (trois à quatre jours) de colite dysentériforme. Aucun germe ni parasite n'a jamais été trouvé aux divers examens coprologiques. La rectoscopie, au moment des poussées, ne montre aucune lésion recto-sigmoïdienne basse. L'examen radiologique en couche mince décèle une sigmoïdite chronique non diverticulaire.

A chaque poussée rhumatismale apparaissent également des accidents cutanés de type urticarien et des angines pultacées. Tous les essais thérapeutiques par les sels d'or, les formines iodées, les autovaccins (intestinaux, amygdaliens, gingivaux...) n'ont en rien amélioré la maladie rhumatismale, mais ont chaque fois déclenché une poussée fébrile, une crise d'urticaire géante, un prurit étendu, des migraines intenses, des vomissements paroxystiques. Des doses infinitésimales de vaccin dilué ou de sels d'or suffisaient à provoquer les accidents souvent hors de proportion avec les doses du médicament utilisé, témoignant ainsi d'une sensibilisation particulièrement marquée de cette malade.

Depuis six mois, par contre, une nette amélioration a été obtenue par un traitement désensibilisant à base de calcium intraveineux, d'auto-hémothérapie et d'injections intradermiques de microdoses d'histamine. Cette amélioration se manifeste par une notable régression des arthralgies (avec liberté plus grande des mouvements articulaires), une reprise du poids, un retour de la température à la normale, en même temps qu'ont disparu les accidents dysentériformes.

A l'occasion de ces deux observations, nous étudierons brièvement les aspects cliniques et la pathogénie des manifestations rhumatismales au cours des *recto-colites ulcéreuses cryptogénétiques*.

I. — Étude clinique et diagnostique.

Rappelons d'abord la **fréquence** de ces réactions articulaires, les **variétés** de colites qu'elles com-

pliquent le plus souvent, les **modalités cliniques** qu'elles revêtent, les **diagnostics** qu'elles soulèvent.

1° La plupart des auteurs signalent ces manifestations articulaires comme « rares » ou « fréquentes », selon leur impression.

Pour Heuch, « l'arthrite est la complication la plus commune de la colite ulcéreuse chronique après la polypose et le rétrécissement du rectum ». Gallart-Mones et Domingo Sanjuan expriment une opinion analogue au Congrès de Bruxelles de 1935. Selon B. Udaondo, Snapper, Bernard, c'est une complication « fréquente ». Busch estime cette fréquence à 10 p. 100.

Les chiffres les plus précis sont donnés par Volta. Dans la statistique de Bargen à la clinique Mayo, « sur 693 cas réunis pendant cinq ans et demi (1923-1928), les complications articulaires se développèrent 30 fois (4,3 p. 100) pendant la période de diarrhée. Sur une série plus étendue de 1 500 cas (qui comprenaient les 693 observations précédentes) récemment relevés par Bargen, on trouvait l'arthrite chez 60 malades : soit la même proportion de 4 p. 100 » (Volta).

Par contre, ces taux semblent exagérés à J. Coste, qui, dans sa thèse inspirée par le Dr Rachet, remarque que, « sur une statistique portant sur une cinquantaine de malades rigoureusement suivis, il n'a jamais constaté un cas se compliquant d'arthrite ».

Pour notre part, ayant suivi un nombre important de recto-colites cryptogénétiques, tant à l'hôpital Boucicaut qu'à l'hôpital Saint-Antoine, nous n'avons observé qu'une fois ces manifestations articulaires. Elles nous semblent donc rares.

2° Dans **quelles formes** et à quels stades de la maladie apparaissent ces « arthrites » ?

Elles ne semblent pas le fait des formes graves, aiguës ou suraiguës, si particulières dans le cadre des recto-colites cryptogénétiques. **Elles s'observent surtout dans ces formes légères ou de moyenne intensité, comportant une ou deux poussées annuelles.**

Dans notre cas, c'est au décours de la première poussée que les douleurs articulaires firent leur apparition, deux mois après le début de la maladie. Volta rapporte comme suit l'opinion de Heuch et Bargen : « Il est rare, bien que possible, que l'arthrite apparaisse au cours du premier accès de colite, et, parfois même, elle peut précéder de très près les symptômes intestinaux ; elle est, le plus souvent, le fait des attaques de colite ultérieures, et cela d'autant plus que ces attaques sont plus répétées ; parfois même, l'arthrite récidive à chaque accès de colite. S'il y a amélioration des lésions intestinales, il y a aussi amélioration de l'arthrite. » Nous avons, dans notre cas, observé cette évolution parallèle des poussées de recto-colite et d'arthrite. Gallart-Mones signale, de même, que « son évolution d'habitude est chronique et les exacerbations et rémissions suivent les phases aiguës du processus ».

3° Quels **aspects cliniques** réalisent ces manifestations articulaires ?

Chez notre malade, les déterminations articulaires siègent sur les grosses articulations ; les deux chevilles sont prises à tour de rôle : cheville gauche d'abord, puis atteinte simultanée, puis régression des phénomènes fluxionnaires à gauche, persistance et aggravation de ces mêmes symptômes à droite au cours d'une rechute.

La douleur a été le premier signe ; calmée par le repos, elle est réveillée à la palpation, non pas au niveau de l'interligne, mais au pourtour de la capsule articulaire, avec prédominance au niveau des points d'insertion ligamentaire. La mobilisation de l'articulation, si on obtient un relâchement musculaire satisfaisant, est indolore. On note également un gonflement œdémateux des régions malléolaires à caractère inflammatoire, avec rougeur et chaleur locale. En bref, les caractères cliniques sont ceux d'une **périarthrite subaiguë**, sans aucune modification pathologique sur les radiographies.

Gallart-Mones et Domingo Sanjuan écrivent : « En général, elle débute par des douleurs, parfois violentes, dans les grandes articulations, avec gonflement et tuméfaction, ressemblant à une poussée de rhumatisme, qui n'obéit pas au salicylate de soude à hautes doses. »

Pour Cizera Volta : « L'arthrite peut affecter soit une seule grande articulation, soit plusieurs articulations grandes ou petites. Son intensité est variable, mais elle est toujours en relation étroite avec la gravité de la colite. Du point de vue anatomo-pathologique, on n'observe jamais de pyarthrose, mais il y a parfois un épanchement articulaire. Au début des accès, les lésions sont surtout constituées par la *périarthrite* : à la longue, elles aboutiraient à des déformations modérées par des contractures, avec ou sans altération visible aux rayons X et, finalement, dans les cas graves et rebelles, on observe des lésions d'arthrite vraie qui sont celles mêmes de l'arthrite chronique infectieuse, telles que les révèle l'examen aux rayons X (type atrophique des auteurs américains). »

Le **pronostic** de ces arthrites est variable. Trois éventualités sont possibles : tantôt l'arthrite régresse spontanément à la fin d'une poussée et ne réapparaît pas aux poussées ultérieures de recto-colite ; tantôt elle « se modèle sur la colite

et présente les mêmes phases d'évolution et de rémission » (Volta) ; tantôt, mais plus rarement, après plusieurs récidives, se constitue « une arthrite déformante manifeste qui gardera son activité des semaines ou même des mois après la disparition de la colite » (Volta).

4° Le **problème diagnostic** se pose avant tout avec les *rhumatismes dysentériques*. C'est plus un parallèle que nous voulons ébaucher ici qu'une discussion diagnostique.

Il est bien certain, dans notre cas, qu'il ne s'agissait pas de dysenterie bacillaire ou amibienne : les séro-agglutinations au Shiga et au Flexner étaient négatives ; les germes isolés des selles étaient de nature banale (colibacille et entérocoque) ; les recherches répétées de kystes et d'amibes dysentériques sont restées négatives. Par contre, on ne peut qu'être frappé de l'analogie clinique de ces deux variétés d'arthrites : même apparition des phénomènes articulaires à la fin de la poussée de colite ; même siège d'élection sur les grosses articulations, avec atteinte mono ou pauci-articulaire ; mêmes phénomènes inflammatoires péri-articulaires.

Certes, dans la dysenterie bacillaire, le rhumatisme peut revêtir, dans les premiers jours, une forme polyarticulaire fugace et mobile, mais rapidement les symptômes se localisent sur une ou deux articulations : genoux, poignets, chevilles.

Dans la dysenterie bacillaire comme dans la recto-colite cryptogénétique, on peut observer des fluxions articulaires à chaque retour offensif des troubles intestinaux (Morenas).

Dans les deux cas, enfin, même absence de symptômes radiologiques, et évolution vers la guérison, plus ou moins lente, et sous réserve d'une nouvelle atteinte.

Le diagnostic avec le **rhumatisme gonococcique** doit être discuté, dans notre cas tout au moins, où nous avons eu la surprise de constater une gono-réaction positive.

Nous ne mettrons nullement en cause, ici, la valeur de cette réaction, d'autant qu'on relevait dans les antécédents de notre malade une métrite du col, pour laquelle elle avait été soignée quelques mois auparavant. Par ailleurs, la recherche de gonocoque, après prélèvement, fut toujours négative.

Mais, nous plaçant sur le terrain clinique, nous pensons pouvoir éliminer ce diagnostic pour plusieurs raisons : absence complète de localisation sur les petites articulations ; caractère fluxionnaire intermittent des phénomènes articulaires. Ce n'est pas le fait du rhumatisme blennorragique de rétrocéder spontanément sur une articulation déjà atteinte, sans laisser de traces cliniques ou radiologiques, de se localiser sur un autre article et de disparaître à nouveau.

Le diagnostic d'une **arthrite sérique** ne se pose pas dans notre cas, la malade n'ayant jamais reçu d'injection de sérum. Et cependant ces manifestations articulaires se rapprochent beaucoup des « arthrites » de la maladie du sérum, ou, d'une façon plus générale, des « rhumatismes protéiniques ». Elles évoquent, par leur évolution parallèle aux poussées de recto-colite, l'idée d'une résorption protéinique, s'intégrant ainsi dans le cadre des accidents d'allergie ou d'intolérance ; c'est la discussion pathogénique, à laquelle nous sommes naturellement conduits.

II. — Orientations pathogéniques des arthropathies dysentériques.

Trois hypothèses semblent pouvoir être envisagées.

1° **Le parasite ou le germe lui-même peuvent être incriminés.** — C'est la première hypothèse qui vient à l'esprit. L'agent responsable de la colite ulcéreuse franchirait la muqueuse intestinale au niveau des érosions multiples dont elle est le siège, puis, après un court passage dans le sang, irait créer au niveau d'une ou plusieurs articulations des foyers métastatiques.

Mais ce processus, simple, de compréhension facile, se heurte aux deux objections suivantes :

Tout d'abord, l'étape septicémique n'a jamais été mise en évidence. Sans doute, n'est-ce pas là une raison suffisante pour écarter cette hypothèse. Mais le gros argument contre ce mode pathogénique, c'est que l'agent causal n'a pas pu être décelé au niveau des articulations. Au cours des dysenteries bacillaires, le bacille dysentérique n'a jamais été constaté dans le liquide articulaire. Dans le rhumatisme gonococcique (si voisin de celui que nous étudions), les cas sont rares où l'on a pu découvrir le gonocoque dans le liquide d'hydarthrose. Mais ce n'est pas là un argument de valeur ; tout au plus peut-il conduire à discuter la pathogénie vraie du rhumatisme gonococcique.

Dans la dysenterie amibienne, au cours de laquelle d'ailleurs les manifestations articulaires sont beaucoup moins fréquentes, beaucoup moins bien connues aussi, la découverte de l'amibe dans l'article serait un argument de poids. Or, seuls dans la littérature, Kofoid et Swezy ont cru reconnaître, dans un cas d'arthrite chronique déformante, l'*Entamœba dysenteriæ* au niveau de l'articulation malade. Ce cas est trop exceptionnel et les causes d'erreur paraissent trop nombreuses dans l'identification des amibes pour qu'on puisse l'accepter sans réserve.

Quant aux recto-colites ulcéreuses cryptogénétiques, la question ne se pose pas pour elles. Quelques auteurs ont cru découvrir un germe causal (Bargen). Mais, actuellement, il semble que l'on s'écarte de plus en plus de leur nature infectieuse. Dans notre cas, comme dans les autres, la flore microbienne était banale (colibacille, entérocoque).

2° **Les germes intestinaux saprophytes ou leurs toxines peuvent-ils être mis en cause ?** — Les saprophytes de l'intestin sont nombreux. Le plus suspect de tous est le colibacille. Et, dans cette hypothèse, est-on autorisé à envisager un « syndrome entéro-articulaire », comme on décrit un syndrome entéro-rénal ?

Or il convient justement de signaler ce fait que, dans les cas, rarissimes d'ailleurs, où la ponction du liquide d'hydarthrose ne s'est pas montrée stérile, le germe qui a cultivé était un colibacille. M. Dopter le note dans son article consacré aux dysenteries. M. L. Boidin a trouvé également ce germe dans un liquide d'hydarthrose au cours d'un syndrome urétro-conjonctivo-synovial de dysenterie bacillaire.

Il est logique de supposer que, dans le cas où cette pathogénie serait réalisée, le germe serait apporté à l'articulation après avoir franchi la barrière intestinale, à la faveur d'une altération de la muqueuse.

Sorti de l'intestin, le colibacille gagnerait la circulation, et c'est à ce stade que l'hémoculture devrait pouvoir retrouver les microbes en circulation. Il serait intéressant de pratiquer cette recherche : nous ne croyons pas qu'elle ait été faite ou du moins qu'on en ait fait connaître les résultats. Il est probable, d'ailleurs, que l'hémoculture serait négative, comme elle l'est dans la grande majorité des cas de syndrome entéro-rénal. Chez notre malade, il n'y eut ni frisson, ni poussée thermique pouvant faire penser à une phase bactériémique.

Dans une dernière étape, le colibacille se fixerait sur une ou plusieurs articulations, manifestant sa présence par l'une des variétés cliniques décrites plus haut.

On peut imaginer également que les articulations soient lésées non plus par des microbes, mais par des poisons d'origine intestinale. On serait en présence alors d'un *rhumatisme toxique* et non plus infectieux. Parmi ces poisons, l'un semble particulièrement incriminable : l'acide oxalique, dont on sait qu'il est formé par le colibacille dans le côlon aux dépens des hydrates de carbone.

Mais cette hypothèse pathogénique, dont nous venons de schématiser les grandes lignes, soulève aussi deux objections :

La première est que ce ne sont pas les colites graves, c'est-à-dire celles où la muqueuse très altérée semblerait plus aisément franchissable aux microbes, qui donnent les arthropathies. C'est un fait également que les grandes maladies organiques de l'intestin, la tuberculose, le cancer, ne s'accompagnent pas de manifestations articulaires. Comme dans le syndrome entéro-rénal, dont l'existence n'est cependant pas discutable, il semble que ce soient les petites lésions muqueuses, les « éraillures », qui servent plus spécialement de voie de passage aux microbes de l'intestin.

Les travaux récents de Besredka sur l' « immunité locale » ont apporté sur cette question des vues nouvelles, encore que non démontrées en toute certitude.

On pourrait admettre que, chez certains colitiques, la muqueuse intestinale, même peu atteinte, a perdu en partie son rôle protecteur. Elle serait devenue « hyper-perméable ». Mais, si cette explication est séduisante, elle est loin d'être admise par tous les auteurs.

La deuxième objection est plus sérieuse. C'est que les cas où un germe, tel que le colibacille, a pu être décelé dans le liquide synovial sont rarissimes. Dans l'immense majorité des cas, les cultures de la sérosité articulaire restent stériles, à tel point que les auteurs qui, exceptionnellement, ont décelé un colibacille, supposent qu'il s'agit là d'un germe d'infection secondaire.

3° **Ces manifestations entrent dans le cadre des arthrites protéiniques.** — Sans doute n'est-il pas impossible que l'une ou l'autre des deux hypothèses envisagées ci-dessus soit réalisée dans des cas isolés. Elles n'en restent pas moins exceptionnelles. Il faut chercher ailleurs la pathogénie du plus grand nombre des arthropathies.

Plusieurs auteurs ont ainsi tendance à s'écarter de la théorie infectieuse. Morenas, par exemple, écrit que : « La clinique montre le rhumatisme apparaissant volontiers dans les formes les moins graves, assez tardivement, sans réaction fébrile, avec un caractère essentiellement fugace : ce n'est pas là le fait de complications microbiennes. » Et plus loin : « Le phénomène de balancement entre le rhumatisme et les poussées de recto-colite paraît également traduire des réactions humorales rapides et instables plutôt que des migrations et localisations de bacilles. »

D'autres auteurs, enfin, reconnaissent la difficulté de différencier le rhumatisme dysentérique du rhumatisme sérique dans le cas de dysenteries bacillaires traitées par sérothérapie. Cela montre bien à quel point les deux manifestations présentent une allure clinique voisine.

Ces faits nous amènent à nous écarter de la pathogénie infectieuse du rhumatisme au cours des colites ulcéreuses. Que la colite soit d'origine bacillaire, amibienne ou autre, ou qu'elle se classe parmi les formes cryptogénétiques, une hypothèse pathogénique paraît plus séduisante : c'est celle qui considère ces manifestations articulaires comme des **arthropathies protéiniques**.

On a individualisé, ces dernières années, tout un groupe de rhumatismes qui entrent dans le cadre des affections d'intolérance et que, suivant les auteurs, on dénomme rhumatisme allergique, anaphylactique, par sensibilisation, etc...

On incrimine souvent, dans la genèse de ces rhumatismes, l'existence de foyers à distance, et l'on sait quelle importance les auteurs américains, en particulier, attachent à une infection dentaire ou rhino-pharyngée. Ces auteurs cherchent d'ailleurs dans ces foyers un microbe pathogène susceptible d'expliquer les phénomènes à distance ; mais il est bien évident que se produisent aussi à leur niveau des résorptions de protéines microbiennes. Or la colite ulcéreuse réalise, mieux encore que ces diverses localisations, le type de l' « infection focale ».

On conçoit que les résorptions importantes d'albumines étrangères au niveau de la muqueuse colique puissent donner lieu à des manifestations à type « anaphylactique » et, parmi celles-ci, à des réactions articulaires dont on connaît la fréquence au cours des maladies de sensibilisation.

Mais la question se complique encore lorsqu'on envisage plus particulièrement la recto-colite ulcéreuse cryptogénétique. Jean Rachet, A. Busson et l'un de nous, se basant sur l'allure évolutive par poussées successives de l'affection, sur ses caractères anatomo-pathologiques montrant des lésions siégeant dans la sous-muqueuse avec prédominance des altérations vasculaires et des hémorragies interstitielles, sur la négativité des recherches bactériologiques, pensent qu'il faut faire intervenir dans la pathogénie de ces recto-colites la notion de terrain, de réaction individuelle, de sensibilisation de l'organisme.

Cette notion est à rapprocher également de l'explication que R.-A. Gutmann, A. Tzanck et l'un de nous proposent pour certaines colites : « Les microbes agiraient en tant qu'albumines étrangères comme des réactogènes et ne déclencheraient la crise colitique que chez les sujets prédisposés. » (Les intolérances coliques, *Presse médicale*, 6 juin 1936.)

Poussant plus loin ces hypothèses pathogéniques, on peut se demander si, dans le cas de ces recto-colites d'étiologie obscure, où les phénomènes de sensibilisation semblent jouer un rôle prédominant, la même cause qui crée la colite ne serait pas capable de créer également les réactions articulaires. Autrement dit, on peut se demander si colite et réaction articulaire ne seraient pas homologues, tout en étant indépendantes, si, malgré une diversité absolue d'expression clinique, les deux localisations ne seraient pas en quelque sorte de même nature, toutes deux déclenchées par le même processus mystérieux qui crée la colite.

Ce n'est là évidemment qu'une hypothèse, avec toutes ses incertitudes. Et il faut bien avouer également qu'en admettant sa réalité le problème posé n'est que déplacé, car il reste à établir de façon indiscutable l'étiologie et la pathogénie des recto-colites ulcéreuses cryptogénétiques.

Bibliographie.

ARMAND-DELILLE, PAISSEAU et LEMAIRE, Notes sur une épidémie de dysenterie bacillaire à l'armée d'Orient (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, juillet 1916).

BARROW et ARMSTRONG, *Journ. Iowa State Med. Soc.*, n° 15, 1925.

BENJAFIELD et HARLEY, Arthrite monoarticulaire associée avec une infection intestinale dysentérique (*Lancet*, 10 sept. 1938, p. 616-618).

BESSON et EHRINGER, Diagnostic des arthrites dysentériques (*Paris médical*, 30 oct. 1926).

L. BOIDIN, H. GOUNELLE et A. BOHN, Syndrome oculo-articulaire avec épistaxis dans la dysenterie bacillaire (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, 9 août 1940).

LE BOURDELLES, Les arthropathies dysentériques, *in* article Dysenterie bacillaire (*Enc. médico-chirurgicale*).

BONORINO UDAONDO, Les colites ulcéreuses chroniques (Doin et Cie, 1929).

BUSCH, La question de la colite ulcéreuse (*Münch. mediz. Woch.*, 25 juin 1926).

CHIRAY et STIEFFEL, Rhumatisme chronique et amibiase (*Rev. du rhumatisme*, janv. 1939, p. 5-14).

CHIRAY, STIEFFEL et CAUVIN, Un cas de rhumatisme subaigu de type infectieux guéri par le traitement anti-amibien. Contribution à l'étude du rhumatisme amibien (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, 20 mai 1938).

COSTE (JEAN), Les recto-colites ulcéreuses de cause inconnue (Thèse de Paris, 1937).

COSTE (F.), Le rhumatisme entérogène (in *Encycl. médico-chirurgicale*).

CROUZON, La conjonctivite et le rhumatisme dysentériques (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, 24 nov. 1916).

DÉROT (M.), Le rhumatisme dysentérique (*Gazette médicale de France*, 15 janv. 1930).

DESCHIENS, Sur les localisations extra-intestinales de l'amibiase (*Presse médicale*, 6 mai 1931).

Mlle DOBROVOLSKY, La complication pseudo-rhumatismale de la dysenterie (Thèse de Montpellier, 1914).

DOPTER, Arthrites dysentériques, *in* Traité de Roger, Widal et Teissier.

ELY, The great second type of chronic arthritis (*Calif. State Journal of Med.*, oct. 1922).

ELY, REED et WICKOFF, The amœba as the cause of the second great type of chronic arthritis (*Calif. State Journal of Med.*, février 1922).

FIESSINGER et LEROY, Contribution à l'étude d'une épidémie de dysenterie dans la Somme (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, 8 déc. 1916).

FISCHER, Some considerations of second type arthritis as examplified in shoulder joint (*J. Bones and joints surg.*, 10 janv. 1928).

GALLART-MONES et DOMINGO SANJUAN, Étiologie, diagnostic et traitement médical des colites ulcéreuses graves non amibiennes (Rapport au Congrès de Bruxelles, 1935).

GLENARD et HILLERET, Séquelles rhumatismales de la dysenterie amibienne.

HILLERET, Les manifestations rhumatismales, séquelles de la dysenterie amibienne (*Revue du rhumatisme*, 1936, p. 579).

HOMBOURGER, Syndromes oculo-articulaires d'origine dysentérique (*Bull. Soc. de méd. milit. franç.*, 9 fév. 1928).

HOMBOURGER (P.), Contribution à l'étude des complications oculaires urétrales et articulaires de la dysenterie bacillaire (*Journal des praticiens*, 12 juillet 1930).

HUARD, Nouvelles recherches sur les aspects chirurgicaux des dysenteries et colites tropicales (*Arch. Mal. App. digestif.*, mai 1937).

KOFOID et SWEZY, On the occurence of entamœba dysenteriæ in arthritis deformans (*Calif. State Journal of Med.*, février 1922).

MAMOU et UZAN (M.-J.), Rhumatisme amibien (*Gazette des hôpitaux*, 19 juillet 1939).

MORENAS, Le rhumatisme dysentérique (*Journal de médecine de Lyon*, 20 avril 1925).

NINO et MASUCCI, Amibiasis osteo-articular de la cadera (*Bol. Inst. de Chir.*, quir. 2, p. 280-288, 1926).

PELLE et TANNON, Pneumopathie et myosite amibiennes (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, 11 mai 1934, p. 687).

PEMBERTON, Le rhumatisme chronique, Paris, Doin, 1933.

REMLINGER, Contribution à l'étude de l'arthrite dysentérique. Sa pathogénie. Son traitement par la ponction (*Revue de médecine*, 4 fév. 1898).

RIST, Arthropathies et conjonctivites dysentériques (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, 3 nov. 1916).

ROQUE, PALIARD et SÉDAILLAN, *Soc. méd. des hôp. de Lyon* (*Lyon médical*, 2 nov. 1924).

STALLER et PEMBERTON, Remarques sur les bactéries intestinales dans l'arthrite chronique (*Amer. Journ. med. Sc.*, fév. 1937, nº 2, p. 233-241).

TROUSSEAU, Cliniques, 1862.

UZAN (MAURICE), Contribution à l'étude du rhumatisme amibien (Thèse de Paris, 1938).

VOLTA (C.), Les rhumatismes secondaires à la colite ulcéreuse (*Revue du rhumatisme*, nov. 1938, t. V, p. 874-880).

WORMS (G.), LESBRE et SOURDILLE, Spécificité des infections oculo-articulaires dans les dysenteries bacillaires (*Soc. de biologie*, t. XCV, 1926, p. 1042).

WORMS (G.) et PESME, *Soc. franç. d'ophtalm.*, 1924.

L'ADMINISTRATION DES MÉDICAMENTS PAR LA VOIE PULMONAIRE

PAR

Robert TIFFENEAU

Bien que l'administration des agents médicamenteux par la voie pulmonaire ait été envisagée depuis fort longtemps, cette méthode est demeurée jusqu'à nos jours trop strictement empirique et même trop imprécise au point de vue technique et scientifique pour qu'elle ait pu conquérir en thérapeutique la place qu'elle semble mériter.

Sans doute le développement considérable qu'a pris, depuis la fin du siècle dernier, le thermoclimatisme avec ses méthodes d'inhalation et de pulvérisation, toutes bien connues et largement utilisées, avait permis d'espérer que ces pratiques thermales trouveraient des applications thérapeutiques élargies. Mais la pulvérisation telle qu'on l'effectue dans les stations hydrominérales est encore trop grossière pour qu'elle puisse satisfaire aux exigences de précision du thérapeute. Deux inconvénients majeurs restreignent son utilisation. D'une part, la pulvérisation disperse la solution médicamenteuse en gouttelettes trop grosses pour permettre une migration profonde dans les voies respiratoires. D'autre part, il n'est pas possible avec les méthodes utilisées jusqu'à maintenant d'apprécier, même approximativement, la quantité de substance médicamenteuse résorbée. Or il n'est pas de thérapeutique possible sans posologie précise.

Ces deux inconvénients indiquent quels progrès devaient être effectués pour permettre une étude correcte de la méthode d'administration des substances médicamenteuses par la voie pulmonaire et pour satisfaire aux exigences légitimes des thérapeutes. Celles-ci peuvent être considérées aujourd'hui comme satisfaites, d'une part, grâce aux progrès récents réalisés dans cette voie par l'emploi de microbrouillards et, d'autre part, grâce aux méthodes de dosage suffisamment précises que nous avons pu établir.

Dans le présent mémoire, nous exposerons d'abord comment on peut réaliser une pulvérisation d'une grande ténuité permettant

aux fines particules en suspension, c'est-à-dire aux microbrouillards, de pénétrer jusqu'à l'alvéole. Nous verrons ensuite quelles méthodes nous avons utilisées pour doser la quantité de substance médicamenteuse administrée.

I. — Microbrouillards.

Au cours de ces dernières années, de nombreux auteurs se sont attachés à l'étude des microbrouillards, soit pour en préciser les caractères physiques, soit pour envisager leur rôle comme vecteur des germes pathogènes (Trillat), ou encore leur utilisation pour la dispersion des substances agressives employées comme toxiques de combat. Enfin l'utilisation en thérapeutique de microbrouillards médicamenteux a également été envisagée soit comme désinfectants de l'atmosphère, soit pour réaliser l'administration transpulmonaire des agents médicamenteux.

Différents appareillages ont été proposés pour produire ces microbrouillards. Citons, parmi de nombreux autres, ceux utilisés par Heubner (1), Gänsslen (2) et ceux plus récemment proposés par Dautrebande (3) et par Biancani (4).

Voici la description de l'appareil que nous avons conçu pour l'administration thérapeutique des microbrouillards médicamenteux chez l'homme et que nous avons utilisé dans nos expériences sur l'animal.

Il se compose de deux cuves étanches ; dans l'une, dite cuve de pulvérisation, la solution médicamenteuse est dispersée par un pulvérisateur à air comprimé, tandis que dans l'autre, dite cuve d'utilisation, se trouvent entraînées les particules les plus fines de la phase dispersée. En effet, cette dernière comprend, d'une part, des gouttelettes qui, subissant l'action de la pesanteur, retombent dans le fond de la cuve de pulvérisation, où elles rejoignent le liquide à pulvériser, d'autre part, un très fin brouillard entraîné par le courant d'air comprimé qui alimente le pulvérisateur et parvient dans la cuve d'utilisation. Les deux enceintes sont en effet reliées par un tube de caoutchouc de forte section.

La cuve de pulvérisation, en cuivre étamé, est composée de deux parties. La partie inférieure, en forme d'entonnoir, comporte un pulvérisateur ainsi que les canalisations pour l'arrivée de l'air comprimé et pour l'introduction des solutions à pulvériser. La partie supérieure, qui vient coiffer la partie inférieure et se joindre hermétiquement à elle, a 45 centimètres de haut et une contenance de 11 litres. Les dimensions ont été choisies de manière à correspondre approximativement aux dimensions du jet de pulvérisation. Nous avons constaté qu'une cuve de plus petit volume ne permet pas la formation d'un brouillard aussi dense.

La cuve d'utilisation est construite en rhodoïd transparent ; sa capacité est de 8 litres.

Avec cet appareil, on obtient un brouillard très fin, ou aérosol, dont les caractéristiques sont les suivantes :

Ce brouillard est à peine visible à l'œil nu et, pour être nettement aperçu, il doit être regardé à jour frisant ou sur un fond noir. Il n'est pas mouillant et ne se dépose pas sur une feuille de papier placée dans le courant gazeux. Il peut traverser un liquide en n'abandonnant qu'une très faible quantité de la solution qu'il maintient en suspension. Cet aérosol est relativement stable ; les éléments qui le composent ne sont que très peu et très lentement influencés par la pesanteur ; après une heure, il contient encore plus de 30 p. 100 de la quantité de solution en suspension qu'il renfermait au moment de son émission. La teneur en substance pulvérisée est toujours identique pour un même débit d'air comprimé et pour une même solution ; ainsi, avec une solution de bleu de méthylène à 1 p. 100, on obtient un brouillard dont chaque litre renferme 3 milligrammes de cette solution colorée.

Il serait utile de caractériser l'aérosol produit par cet appareil par des critères physiques plus précis que ceux que nous rapportons ici ; il conviendrait, en particulier, d'indiquer le nombre des particules en suspension par unité de volume, ainsi que le volume moyen de ces particules ; des recherches permettant d'apporter ces précisions sont actuellement en cours.

Les différents auteurs qui ont étudié l'emploi des microbrouillards en thérapeutique transpulmonaire ont utilisé des aérosols dont les caractères physiques semblent analogues à ceux que nous rapportons.

Dautrebande et ses collaborateurs précisent que le brouillard qu'ils ont utilisé dans leurs expériences n'est pas mouillant, que sa densité est assez persistante pour que, une heure après sa formation, elle soit encore égale à 50 p. 100 de son maximum d'intensité. L'aérosol dont se sont servis Biancani et Delaville est également un microbrouillard « pratiquement sec », il

(1) HEUBNER, *Klin. Wochens.*, t. II, 2099-2102, 1925.

(2) GANSSLEN, *Klin. Wochens.*, t. I, p. 71, 1925.

(3) DAUTREBANDE, PHILIPPOT, NOGARÈDE et CHARLIER, *Bull. Acad. méd.*, t. CXXIII, p. 379, 1940.

(4) BIANCANI (E. et H.), *Bull. Acad. méd.*, t. CXVII, p. 130, 1937.

pénètre dans l'eau et ressort à la manière d'un gaz, il n'a aucune tendance naturelle à se condenser et à se déposer. Enfin ces auteurs, en utilisant le phénomène de la diffusion de la lumière dans les milieux troubles, ont pu préciser que le diamètre des gouttelettes du microbrouillard varie de 0,2 à 3 microns.

II. — Dosage de la quantité de substance médicamenteuse administrée.

Dans les recherches qui ont été effectuées jusqu'ici sur l'administration des microbrouillards par la voie pulmonaire, les différents auteurs ne se sont pas préoccupés d'étudier comment pouvait être appréciée et dosée la quantité de solution médicamenteuse inhalée ; ils se sont bornés, comme nous l'indiquerons plus loin, à constater qualitativement que la solution médicamenteuse, finement pulvérisée, parvient jusqu'aux alvéoles pulmonaires, pénètre dans le sang et s'élimine par les urines.

Pourtant, si l'on veut envisager l'emploi pratique des aérosols en thérapeutique transpulmonaire, il est indispensable de pouvoir doser la quantité de substance médicamenteuse inhalée par le sujet.

Nous nous sommes attaché à résoudre ce problème dont la première condition est de faire inhaler au patient un brouillard dont la teneur en principe médicamenteux est toujours identique.

A cet effet, nous avons recours, pour administrer le microbrouillard, à un masque étanche, muni d'une soupape expiratoire, évitant ainsi tout apport d'air extérieur. D'autre part, nous utilisons un débit d'air comprimé sensiblement supérieur au débit respiratoire usuel (par exemple, 10 litres à la minute au lieu du débit moyen de 8 litres) ; dans ces conditions, il règne dans la cuve d'utilisation de notre appareil une légère surpression que supprime le jeu d'une soupape ouvrant à l'extérieur. Cette surpression permet de compenser en partie la dépression qui se produit au moment de l'inspiration. En outre, le volume de cette cuve d'utilisation est suffisamment grand pour que l'inspiration puisse s'effectuer sans aucune gêne, même lorsque le rythme respiratoire est accéléré et que, par conséquent, la vitesse de l'air inspiré est anormalement accrue. Avec ce dispositif technique, l'inhalation du microbrouillard s'effectue sans qu'aucun apport d'air extérieur ne vienne le diluer.

La quantité de substance médicamenteuse inhalée dans l'unité de temps peut dès lors être aisément calculée ; elle correspond au quotient du débit respiratoire en litres de gaz par la quantité de solution médicamenteuse contenue dans un litre d'aérosol. Ainsi, avec l'appareil que nous avons utilisé, un sujet dont le débit respiratoire est de 8 litres par minute inhale en une minute : $8 \times 3 =$ 24 milligrammes de solution de bleu de méthylène. (Nous avons vu que le microbrouillard dont nous nous sommes servi renferme 3 milligrammes de solution de bleu de méthylène à 1 p. 100 par litre.)

Pour connaître le débit respiratoire du sujet, on peut soit admettre approximativement qu'il est de 8 litres par minute, soit le préciser d'une façon rigoureuse en plaçant un débitmètre sur le circuit de l'air inspiré ou expiré par le patient.

Pour connaître la teneur du microbrouillard en solution médicamenteuse, il importe d'effectuer un dosage chimique, mais ce dosage sera effectué une fois pour toutes, car la teneur d'un aérosol en solution médicamenteuse est toujours identique avec un même appareil pour une même solution médicamenteuse, le débit de l'air comprimé et sa pression étant l'un et l'autre constants.

***

Obtenir un brouillard très ténu et pouvoir déterminer la quantité de substance médicamenteuse inhalée sont les deux conditions nécessaires pour permettre d'étudier avec fruit l'administration des médicaments par la voie pulmonaire.

Cette étude soulève deux ordres de problèmes : celui de la *pénétration pulmonaire, puis sanguine*, du médicament ; celui des *réactions broncho-pulmonaires* secondaires.

ÉTUDE DE LA PÉNÉTRATION TRANSPULMONAIRE

La première question qui se pose est de savoir si la solution médicamenteuse pulvérisée pénètre jusqu'aux alvéoles.

En effet, lorsqu'on effectue une pulvérisation grossière déterminant un brouillard mouillant à grosses gouttes, la solution pulvérisée n'est pas entraînée jusqu'aux poumons ; les gouttes

se collectent dans le pharynx et les voies respiratoires supérieures, et ne franchissent pas la première partie de l'arbre aérien.

Par contre, il est bien établi aujourd'hui que, lorsqu'on utilise un microbrouillard du type de ceux que nous avons précédemment décrits, la pénétration s'effectue bien jusqu'aux alvéoles pulmonaires. Biancani et Delaville l'ont constaté en faisant des coupes histologiques de poumons d'animaux ayant inhalé des solutions de fer colloïdal et des émulsions huileuses. Nous avons fait des constatations histologiques semblables en utilisant des solutions de carmin.

Non seulement les microbrouillards parviennent aux alvéoles pulmonaires dont ils tapissent les parois, mais encore il est acquis que les solutions médicamenteuses qu'ils maintiennent en suspension peuvent traverser la membrane alvéolaire. Le fait a, en tout cas, été démontré pour de nombreuses substances : éphédrine, adrénaline, benzédrine, insuline, iodure de potassium, caféine, carbaminocholine, salicylate de soude, etc. Ainsi, l'air étant utilisé simplement comme vecteur, les solutions médicamenteuses, finement dispersées, sont transportées jusqu'à l'alvéole pulmonaire ; elles se fixent alors sur la paroi alvéolaire, en abandonnant leur support gazeux, puis pénètrent dans la circulation sanguine générale.

Si la traversée de la membrane alvéolaire est un fait bien établi, les modalités de cette traversée sont bien moins connues. Il est pourtant essentiel de connaître, si l'on veut utiliser avec quelque précision la voie pulmonaire pour l'administration des médicaments, *quelle est la proportion de substance médicamenteuse qui passe dans le sang* pour une quantité donnée de substance inhalée. Nous nous sommes attaché à préciser ce problème en utilisant des méthodes pharmacodynamiques.

Nous avons enregistré un tracé d'hypertension artérielle chez le chien obtenu par inhalation continue d'une solution d'adrénaline à 1 p. 100. Chez le même animal, nous avons recherché, par tâtonnements successifs, quel devait être le taux d'une solution d'adrénaline injectée en perfusion intraveineuse continue pour déterminer une élévation de pression comparable. Nous avons constaté ainsi que l'inhalation de 60 γ d'adrénaline par minute détermine une hypertension identique à celle qu'entraîne l'injection intraveineuse continue d'une solution d'adrénaline contenant 3 γ par centimètre cube, l'injection se faisant au rythme de 1 centimètre cube par minute. On peut donc conclure que, sur 60 γ inhalés, 3 γ passent dans la circulation générale. Il y a donc environ 1/20 de la quantité d'adrénaline inhalée qui traverse la membrane alvéolaire et pénètre dans le sang. Dans l'appréciation de ce résultat, il faut tenir compte, d'une part, de la proportion élevée de solution médicamenteuse rejetée à l'extérieur lors de l'expiration, proportion qui, d'après Heubner, est de 50 à 80 p. 100, et, d'autre part, de l'altération que subit l'adrénaline du fait de sa grande dispersion, altération qui peut entraîner une diminution de ses effets hypertenseurs. Quoi qu'il en soit, le taux de pénétration que nous signalons n'a de valeur que s'il est considéré en fonction des conditions expérimentales dans lesquelles nous nous sommes placé, et nous ne pensons pas qu'il faille ériger en règle absolue que la barrière alvéolaire ne laisse passer que le vingtième de la quantité de substance médicamenteuse inhalée. Nous pensons, au contraire, que le *taux de pénétration* à travers la membrane alvéolaire *est sujet à d'importantes variations*, car nous pouvons déjà prévoir que de nombreux facteurs peuvent intervenir pour modifier la perméabilité alvéolaire. Ce sont ces facteurs que nous allons envisager maintenant.

a. **Influence de l'état physique du microbrouillard sur la pénétration transalvéolaire.** — Il est probable que les caractères physiques de l'aérosol jouent un rôle, au moment où celui-ci se trouve dans l'enceinte alvéolaire, pour conditionner le passage de la solution médicamenteuse à travers la membrane respiratoire. Parmi ces caractères physiques, le plus important est sans doute la taille des particules en suspension ; car il n'est pas douteux que le degré de dispersion de l'aérosol puisse influencer la *fixation des molécules liquidiennes sur la paroi de l'alvéole*, condition indispensable de la traversée. En effet, de même que la taille des particules en suspension influe sur la traversée des voies pulmonaires supérieures, puis des bronches, de même il est vraisemblable qu'elle influe sur le phénomène de la fixation alvéolaire.

Lorsque nous serons en mesure de faire varier aisément et avec précision les caractères physiques des aérosols inhalés, et en particulier la taille des particules liquidiennes, il sera intéressant d'étudier dans quelle mesure ces variations modifient l'aptitude à la migration transalvéolaire des solutions médicamenteuses pulvérisées.

b. **Influence de l'état de la membrane alvéolaire.** — L'état de la membrane alvéolaire est certainement un facteur essentiel à considérer dans la pénétration transalvéolaire des aérosols. Sans envisager les altérations pathologiques dont certaines sont sans doute susceptibles d'entraver le passage des substances médicamenteuses à travers l'alvéole et dont il faudra tenir compte lorsque cette thérapeutique par les aérosols sera appliquée aux affections pulmonaires, nous voulons seulement signaler le rôle probable des modifications cellulaires alvéolaires, secondaires aux inhalations d'aérosols.

Nous verrons plus loin, à propos des réactions broncho-alvéolaires secondaires, que l'inhalation d'un aérosol est susceptible de déterminer des modifications alvéolaires à type d'œdème et de gonflement cellulaire. Il n'est pas douteux que ce facteur, en modifiant la perméabilité de la membrane alvéolaire, puisse intervenir dans le processus de résorption des substances médicamenteuses par la voie transpulmonaire.

c. **Influence de la substance médicamenteuse inhalée.** — Non seulement le problème de la pénétration transalvéolaire des principes médicamenteux est soumis à des règles générales qui dépendent des caractères physiques des aérosols et de l'état de la membrane alvéolaire, mais encore il est fonction de *chacune des substances* dont l'administration par la voie pulmonaire peut être envisagée. Nous ne pouvons, à l'heure actuelle, affirmer que, toutes choses étant égales du point de vue des caractères physiques de l'aérosol et de l'état de la membrane alvéolaire, chacune des substances chimiques est résorbée de façon identique par l'alvéole pulmonaire.

Ceci suppose donc qu'avant de décider l'emploi d'un médicament par la voie transpulmonaire il conviendra d'étudier, pour cette substance définie, les modalités de sa résorption alvéolaire.

LES RÉACTIONS BRONCHO-PULMONAIRES SECONDAIRES

L'utilisation de la voie transpulmonaire pour l'administration des médicaments offre à première vue l'inconvénient de la susceptibilité propre que peut présenter l'épithélium broncho-alvéolaire à l'inhalation de particules médicamenteuses. L'inhalation d'un aérosol médicamenteux peut, en effet, déterminer des réactions broncho-alvéolaires dont il convient de tenir compte en pratique. Ces réactions sont moins le fait de l'enrichissement de l'air inspiré en particules liquidiennes que celui des propriétés pharmaco-dynamiques des substances chimiques en solution.

Il semble, en effet, que l'inhalation d'air enrichi d'une fine suspension d'eau ou, mieux, de sérum physiologique ne détermine aucune manifestation broncho-pulmonaire importante.

Par contre, certaines substances chimiques exercent incontestablement leur action sur l'épithélium ou la musculature broncho-alvéolaire. Nombre de ces effets sont bien connus en pharmacologie ; ils sont aisément reproduits expérimentalement par l'injection intraveineuse des principes médicamenteux. Leur administration par voie transpulmonaire détermine des actions identiques ou même *renforcées*. Deux facteurs, en effet, accroissent l'activité sur l'arbre broncho-pulmonaire des substances médicamenteuses *inhalées* :

C'est d'abord l'*hyperactivation des substances médicamenteuses*, consécutive à leur fine dispersion ; les recherches poursuivies sur les gaz de combat ont bien montré que la causticité des irritants pulmonaires se trouvait d'autant plus accrue que leur dispersion dans l'atmosphère respirée était plus fine.

C'est ensuite la forte concentration des solutions médicamenteuses utilisées dans la pulvérisation aérienne. En effet, en raison de la grande dilution de l'aérosol dans l'air, il est indispensable, pour que le brouillard médicamenteux soit doué d'effets thérapeutiques, que l'on utilise des solutions très concentrées. Ainsi, un effet hypertenseur peut être obtenu chez le chien par l'injection intraveineuse continue d'une solution d'adrénaline à 1/100 000 ; ajoutons que cette solution est à nouveau largement diluée dans la masse sanguine avant de parvenir à l'épithélium broncho-pulmonaire. Tandis que, pour obtenir le même effet hypertenseur par voie aérienne, il faudra disperser une solution à 1 p. 100, soit mille fois plus concentrée; cette solution, sans subir aucune dilution ultérieure, viendra se déposer directement sous

forme de gouttelettes microscopiques sur l'épithélium pulmonaire.

On conçoit que ces particules, du fait à la fois de leur forte concentration et de leur fine dispersion, soient susceptibles d'exercer des actions locales sur l'appareil broncho-alvéolaire. C'est ce qu'ont montré des expériences récentes, que nous rapporterons en envisageant successivement l'action sur les bronches, sur les alvéoles, puis les effets réflexes ou secondaires sur la respiration et la pression artérielle.

I. — Les réactions bronchiques.

On sait que certaines substanees, lorsqu'elles sont injeetées dans l'organisme, sont susceptibles d'exercer un spasme bronchique. De même, nombre de substances présentant une eertaine caustieité peuvent déterminer, lorsqu'elles sont inhalées, des effets identiques. Elles agissent soit directement sur l'épithélium bronchique, soit indirectement par voie réflexe, en irritant les premières voies respiratoires.

L. Binet et Burstein (1) ont montré que l'excitation nasale par des vapeurs d'ammoniaque peut déterminer une broncho-constriction manifeste. Il s'agit là d'une action réflexe agissant par l'intermédiaire des nerfs pneumogastriques, dont la section supprime aussitôt l'effet broncho-constricteur. Ces auteurs ont également montré que la constriction bronchique s'observe aussi lorsque les vapeurs ammoniacales agissent directement sur la muqueuse trachéo-bronchique. De nombreuses autres substances peuvent exercer une broncho-constriction manifeste. Cette bronchoconstriction est importante à considérer en ce qui concerne la thérapeutique transpulmonaire, car elle peut être très intense et déterminer une diminution très nette du transit aérien, puisqu'au point de vue expérimental elle peut être capable d'entraîner la mort par asphyxie mécanique.

Une des conditions de l'utilisation de la voie transpulmonaire en thérapeutique sera donc de s'assurer que la solution médicamenteuse utilisée ne détermine pas d'effet bronchoconstricteur important.

(1) L. BINET et BURSTEIN, *Presse médicale*, t. I, p. 348, 1940.

D'autre part, certaines substances sont douées de propriétés inverses et exercent sur la musculature bronchique un effet spasmolytique. L. Binet (2) a montré que l'atropine, l'adrénaline, l'éphédrine, la caféine, la vitamine C sont susceptibles de faire régresser une broncho-constriction. En outre, cet auteur a pu faire cesser un spasme provoqué par la carbamylcholine en pulvérisant dans l'air inspiré des solutions d'éphédrine et d'adrénaline.

On peut donc, dès maintenant, envisager, comme adjuvant dans les solutions médicamenteuses utilisées pour la thérapeutique transpulmonaire, l'adjonction d'atropine ou d'adrénaline, sinon pour déterminer un relâchement bronchique favorisant la pénétration de l'aérosol jusqu'à l'alvéole, du moins pour inhiber les phénomènes broncho-constrictifs inopportuns que certains microbrouillards médicamenteux seraient susceptibles de déterminer.

II. — Les réactions alvéolaires.

Biancani et Delaville (3) ont signalé « les remarquables propriétés réactionnelles du tissu pulmonaire, et en particulier l'extrême plasticité de la cellule pulmonaire » en étudiant les effets, sur l'épithélium pulmonaire, de l'inhalation d'aérosols divers. Ils ont constaté, en faisant inhaler des dispersats de fer colloïdal et d'émulsions huileuses, un état œdémateux avec gonflement et tuméfaction des cellules alvéolaires; avec le sérum hyper et isotonique, ils constatent une congestion des vaisseaux capillaires.

Sans doute, il s'agit, dans la règle, de réactions réversibles n'ayant aucune suite fâcheuse; mais, comme nous l'avons déjà signalé, ces réactions alvéolaires doivent être prises en considération, car elles sont susceptibles de modifier la pénétration transalvéolaire de la solution médicamenteuse inhalée.

Il convient donc, dans l'emploi thérapeutique d'un aérosol, de s'assurer que la substanee inhalée ne détermine pas de réactions de l'épithélium pulmonaire. En outre, il pourra être opportun de veiller à ce que la solution utilisée

(2) L. BINET, *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, p. 267, 1939.

(3) BIANCANI (E. et H.) et DELAVILLE (M. et H.), *Bull. Acad. méd.*, t. CXVIII, p. 192, 1937.

soit isotonique et qu'elle soit ramenée à un *p*H convenable.

III. — Les réactions respiratoires et tensionnelles réflexes.

Les réactions bronchiques et alvéolaires ne sont pas les seules que l'on ait à considérer au cours de l'inhalation des aérosols ; des modifications de la fréquence et de l'amplitude de la respiration peuvent être également observées, du moins lorsqu'on emploie certaines solutions médicamenteuses.

Nous avons constaté, dans nos expériences sur le chien, que l'inhalation de solution d'un *p*H trop abaissé détermine de l'inhibition respiratoire avec diminution de la fréquence et de l'amplitude de la respiration. A ces réactions pulmonaires s'associent souvent des modifications cardiovasculaires, et en particulier une baisse, généralement peu durable d'ailleurs, de la pression artérielle.

Ces perturbations sont d'ordre réflexe ; on peut y remédier, au moins en partie, en ramenant la solution pulvérisée à un *p*H adéquat. A ce point de vue également, il importe d'établir avec soin le *p*H des solutions utilisées et de veiller à leur isotonie. En outre, pour améliorer le rythme respiratoire, on peut envisager d'introduire dans l'air inhalé une certaine quantité de gaz carbonique et d'accroître la teneur en oxygène.

***

En conclusion, nous pouvons actuellement faire inhaler des microbrouillards d'une grande ténuité permettant de faire parvenir des solutions médicamenteuses jusqu'aux alvéoles pulmonaires, d'où elles peuvent pénétrer dans le sang. En outre, il est possible de doser avec exactitude la quantité d'aérosol inhalée, ce qui permet d'établir une posologie précise.

Ces progrès nous permettent d'aborder avec fruit l'étude de la voie pulmonaire d'administration médicamenteuse, et en particulier de préciser quelle est l'influence de l'état physique des aérosols et aussi celle des divers agents médicamenteux, d'une part, sur les modalités de la pénétration et de la traversée pulmonaire, et, d'autre part, sur les réactions bronchiques et alvéolaires que détermine l'inhalation des microbrouillards thérapeutiques.

Cette étude permettra, sans doute, d'établir avec précision quelles doivent être les propriétés physiques des aérosols utilisés pour la thérapeutique transpulmonaire, et comment doivent être préparées les solutions médicamenteuses destinées à la pulvérisation.

ESSAI DE TRAITEMENT DES ÉTATS DE SHOCK

PAR

le Dr H. CLERMONTHE

Le Dr Descomps et moi avons envoyé en juillet 1918 une communication à la Société de Chirurgie sur les essais faits à l'Auto-chir. n° 3 d'un sérum artificiel complexe pour les shockés.

Cette communication a fait l'objet d'un rapport du Dr Mouchet, suivi d'une discussion de ladite Société en date du 24 juillet 1918.

Les observations que nous avions pu relever étaient peu nombreuses : elles étaient au nombre de 13, dont 8 signalaient une amélioration ou guérison et 5 insuccès ; mais certaines nous avaient permis de nous rendre compte de l'effet favorable de la thérapeutique employée par nous, soit sur des shockés par hémorragie, soit sur des shockés par intoxication, soit sur des shockés reconnaissant l'une et l'autre cause à la fois.

Cette thérapeutique était employée concurremment avec les autres procédés antishock, tels que réchauffement du blessé, opération précoce, etc. Mais, dans plusieurs cas, alors que les moyens habituels paraissaient avoir fait faillite, le sérum complexe parut faire évoluer l'état du blessé vers la guérison. Tel fut le cas relevé dans l'observation suivante (Observ. n° 1).

I. Observ. personnelle. — T... Alfred, blessé le 24 mars 1918, à 21 heures, opéré le 25, à 3 heures. Plaies multiples de la cuisse gauche par E. O.

Après l'opération, malade fébrile.

28 mars. — Par suite de la persistance de la température, nouvel examen du blessé dans la matinée : pas de gangrène gazeuse, mais mauvais aspect des lésions ; légère anesthésie et débridement des plaies.

10 heures : Temp. : 37°,8. Pouls petit rapide à 104 ; mauvais état général. Facies pâle, lèvres et nez pincés. Vomissements. Sueurs. Oligurie.

Au Pachon : aucune oscillation de plus d'un demi-degré.

On pratique une injection sous-cutanée de 1/10 de milligramme de digitaline.

15 heures : Pouls presque imperceptible incomptable : état très grave, persistance des vomissements. Agitation.

On pratique alors une injection intraveineuse de 500 grammes de sérum de Hédon, plus une ampoule d'extrait pluriglandulaire, plus une ampoule d'un dixième de milligramme de strychnine : huile camphrée, 20 centimètres cubes.

22 heures : Temp. : 38°,5. Pouls : 145, mieux frappé.

Au Pachon : mx 10 ; mn 8,5. Oscillation : 2 degrés.

29 mars, 10 heures : Temp. : 37°,6. Pouls : 116, très bon. Le malade a dormi, ne vomit plus ; crise de transpiration dans la nuit. État général bien meilleur. Le malade, calme, s'intéresse à ce qui se passe autour de lui et réclame à manger.

Au Pachon : mx 13 ; mn 9. Digitaline 1/10 de milligramme en piqûre et huile camphrée, 20 centimètres cubes.

17 heures : Temp. : 37°,9. Pouls : 106, bien frappé.

T. A. : mx 11 ; mn 8,5. I. O. : 1°,5.

Urines : 2 litres. Examen des urines : urée, 38 grammes par litre, et chlorures, 0gr,20.

Examen du pus des plaies : staphylo-strepto-perfringens.

30 mars, 10 heures : Temp. : 37°,9. Pouls : 106, très bon.

T. A. : mx 13,5 ; mn 8,5. I. O. : 4°.

Pas de sueurs. Bonne coloration des téguments. 1/10 de milligramme de digitaline, 20 centimètres cubes d'huile camphrée.

Urines : 1 700 centimètres cubes ; urée : 68gr,85 par vingt-quatre heures.

31 mars, 10 heures : Temp. : 37°. Pouls : 106, bon. Langue humide, respiration normale, bon état général. Bonne tension.

1er avril, 10 heures : Temp. : 38°,4. Pouls : 106, tendu.

T. A. : mx 14,5 ; mn 7,5.

17 heures : Temp : 38°,6. Pouls : 110.

T. A. : mx 16 ; mn 8.

Pouls vibrant et plein. Urines : 1 400 centimètres cubes.

2 avril, 10 heures : Temp. : 37°. Pouls : 100.

T. A. : mx 10,7 ; mn 7,5. I. O. : 5°.

Urines : 2 500 centimètres cubes. Le pouls restant vibrant et plein, on supprime le café, champagne, alcool, donnés jusqu'ici au blessé, ainsi que l'huile camphrée.

Quelle était la composition de ce sérum complexe ?

Il se composait :

1° D'une quantité variable, mais presque toujours égale à 500 centimètres cubes de sérum de Hédon ;

2° D'une ampoule de 5 centimètres cubes d'un sérum préparé par M. Hallion et comprenant les doses suivantes, en matières solubles, des organes frais ci-dessous indiqués et qu'au moment de l'injection intraveineuse faite au blessé on adjoignait au sérum de Hédon :

Thyroïde	0gr,50
Hypophyse	0gr,50
Surrénale	0gr,50
Testicule	1gr,50
Rate	2gr,50

3° De deux alcaloïdes :

Sulfate de strychnine......	1 milligramme.
Digitaline cristallisée	1/10 mgr.

Nous nous proposions même par la suite d'ajouter à ce sérum une certaine quantité de camphre, puissant stimulant respiratoire et cardiaque et assez soluble dans l'eau.

Notre but, en adjoignant au sérum de Hédon des extraits glandulaires, était de remédier à la carence passagère, totale ou partielle, des endocrines, qui, par le grand sympathique, entretiennent le jeu des centres vaso-moteurs qui tiennent sous leur dépendance les fonctions de régulation de la circulation.

Chez les shockés de toutes sortes, les troubles circulatoires dominent la scène et, entre autres, chez les shockés hémorragiques, on peut se demander si ces troubles qui sont au maximum ne tiennent pas tant à la perte globulaire qu'à la diminution ou disparition dans le sang des produits de sécrétions internes des glandes endocrines.

Considérant, d'autre part, que l'hypotension n'est pas le phénomène essentiel du shock, nous avions voulu que notre sérum contînt non seulement des hypertenseurs (thyroïde et surrénale), mais aussi des hypotenseurs (rate et testicule), notre but étant moins de relever la tension artérielle que de rétablir l'équilibre circulatoire détruit.

Dans les cas où le sérum complexe nous a donné des résultats favorables, nous avons pu noter, dans les heures qui ont suivi l'injection de ce sérum, en même temps qu'une reprise du pouls et de la tension artérielle, une polyurie avec azoturie abondante et diminution parallèle de l'azotémie, cette hyperazoturie provenant de la résorption au niveau des plaies des substances azotées toxiques ou microbiennes chassées par la circulation et causes de l'état de shock : ce qui a permis au Dr Oulié

d'écrire dans sa thèse « Contribution à l'étude des états de shock » (*Thèse Paris*, 1919) : « La courbe de l'azotémie a suivi exactement l'évolution de l'état du blessé et à défaut d'autres renseignements aurait pu la mesurer. » (Voir Observations II et III.)

Enfin, nous avons noté dans plusieurs cas des crises sudorales importantes, ainsi que la disparition des troubles psychiques, tels que agitation, délire, etc...

II. OBSERV. DU Dr OULIÉ publiée dans sa thèse et par ailleurs inédite. — C..., 52e B. C. A. Blessé le 19 août 1918, à 4 heures.

Sétons musculaires multiples des deux cuisses et plaie pénétrante de la fesse gauche par E. O.

A l'arrivée dans la salle d'opération, le blessé a un facies terreux. Il est calme. Langue humide. Pupilles contractées. Pouls 110, assez bien frappé. Pourtant T. A. : oscillations de 1/4 de division autour de 9. La pression différentielle est à peine de 1.

Opération immédiate à 19 heures, quinze heures après la blessure, sous anesthésie-éther. Opérateur : Dr Richard. A toute allure, l'aide opérant, en même temps, débridement des sétons et larges exérèses musculaires.

Les muscles sont très contus et ne se contractent pas à la section. Le débridement de la plaie de la fesse mène sur l'os iliaque perforé; l'éclat est extrait à la face antéro-externe de la racine de la cuisse, près de l'épine iliaque. Pansements au liquide de Mencière.

21 heures : Après une heure de réchauffement, huile camphrée et strychnine ; l'état paraît désespéré.

Le blessé est d'un calme impressionnant, très conscient ; la langue est humide et rose, mais la respiration est superficielle et pénible. Pas de polypuée cependant : respiration à 16.

Le pouls est absolument imperceptible à la radiale, à la fémorale et à l'humérale. A peine sent-on un frémissement à la carotide. Auscultation du cœur : 148 battements.

T. A. à la radiale : pas d'oscillations ; à l'humérale : 10-6 avec I. O., 1/4 de division. Temp. : 36°,5.

Injection intraveineuse lente de 500 grammes de sérum polyglandulaire de Descomps et Clermonthe : veines aplaties, sang visqueux se coagulant dans la seringue. Azotémie : 1gr,23.

22 heures : Frissons. Agitation légère. 300 grammes d'urines (15 grammes d'urée par litre).

Le 20, 9 heures : Blessé plus coloré, calme, mais n'a pas dormi de la nuit. Pupilles normales. Langue un peu sèche. Temp. : 40°.

Pouls à 140, assez facilement comptable à la radiale.

T. A. : 12,5-9. Avec I. O. : 1 division.

13 heures : Facies plus terreux. Pouls : 140.

T. A. : 12-7. I. O. : 1/2 division. Numération globulaire (pulpe du doigt) : 2 700 000. Hémoglobine : 70 pour 100.

Pansement : les plaies ont beaucoup suinté ; elles ont bon aspect, malgré le sphacèle de certaines tranches musculaires.

19 heures : Facies plus mauvais, un peu d'agitation. Sueurs.

Pupilles normales. Pouls : 140.

T. A. : 12-6. I. O. : 1/4. Temp. : 39°.

21 heures : T. A. : oscillations à peu près nulles, à peine visibles vers 10/8. Cependant, quoique petit, le pouls est nettement perceptible. Agitation. 200 gr. d'urines depuis le matin.

Le 21, 11 heures : Face plus colorée. Calme et abattement. Sueurs.

Pouls : 100, nettement frappé. Temp. : 38°.

T. A. : radiale, 10-5. I. O. : 1/2 division. Humérale : 14-8. I. O. : 3 divisions.

16 heures : Pouls 100, bien frappé. Temp. : 38°.

T. A. : radiale, 14-8,5. I. O. : 1 1/2. Humérale : 15-8. I. O. : 5 1/2.

Urines : 1 litre depuis la veille au soir. Urée : 15 grammes par litre.

Prise de sang : azotémie, 0gr,87.

Pansement : bon aspect général des plaies.

Le 22 : T. A. : radiale, 14-8. I. O. : 5. Humérale : 15-8. I. O. : 6,5. Temp. : 37°,5-38°.

Le 23 : Pansement, bon aspect général des plaies ; élimination de quelques fibres musculaires sphacélées. Azotémie : 0gr,75. Urines : 1 litre ; 13 grammes d'urée. 1 900 000 globules (veines). Hémoglobine : 50 p. 100.

Température : 37°-37°,5. Très bon pouls.

Le 25 : Azotémie : 0gr,50. Urines, 1 litre : 11gr,50 d'urée.

Le 26 : Azotémie : 0gr,36. Urines : 15 grammes d'urée par litre. 1 800 000 globules (veine). Hémoglobine : 65 p. 100.

Le 28 : 2 000 000 globules. Hémoglobine : 75 p. 100 Plaies totalement détergées. Évacué.

OBSERV. III. — P..., blessé le 19 mars 1918, à 5 heures du matin.

Poly-blessé par éclat d'obus. Plaies pénétrantes, épaule et bras droit. Fracture fermée du péroné gauche. Fracture ouverte de la jambe droite. Plaies pénétrantes de la cuisse gauche. Éclat para-articulaire du genou droit.

Teint cireux. Sueurs abondantes. Pouls rapide et filant.

Intervention le 20, à 6 heures, vingt-quatre heures après la blessure. Opérateur : Dr Richard.

Extraction des éclats de débridements. Esquillectomie.

17 heures : État très grave. Injections intraveineuses de 500 grammes de sérum polyglandulaire.

24 heures : Pas de pouls radial. Dyspnée et polypnée. L'état est jugé désespéré.

Le 21 : Dès 1 heure du matin, l'état est meilleur. Après une nuit calme, la face est rosée, le blessé parle, lit, mange.

T. A. : 14-8. Pouls : 80. Température : 37°,5.

Le 22 : Pouls, 116. T. A. : 14-7,5. Temp. : 38°,5.

2 500 grammes d'urines. *42 grammes d'urée par litre.* 8gr,25 d'acide urique.

Le 24 : Temp. : 38°,3. Pouls bien frappé : 104. T. A. : 15,5-7,5.

La polyurie continue.

Il nous a été impossible en 1918, par suite de manque de laboratoires appropriés, de poursuivre certaines recherches et, par suite de changement d'affectation, de continuer à recueillir des observations sur ce sérum, mais nous serions heureux que nos successeurs veuillent bien nous remplacer dans cette tâche.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Interprétations de certaines activités dynamiques dans le domaine de la neuro-psychiatrie.

Dans cette conférence donnée à la Société médicale de Genève en novembre 1938, le professeur HENRI CLAUDE s'est proposé d'exposer, devant un public médical non spécialisé, la question des activités dynamiques en neuropsychiatrie (*Revue médicale de la Suisse romande*, 1939, nº 2, page 65).

Sous le terme d'action dynamique, il convient de comprendre une activité « qui provoque un mouvement dans un corps sans modifier l'état physique de ce corps, ou en le modifiant seulement d'une façon passagère ». Cette activité « fonctionnelle » s'oppose à une activité « lésionnelle ».

Une théorie mécaniste des troubles neurologiques ou psychiatriques fera uniquement appel à une activité lésionnelle en vue de l'explication pathogénique de symptômes morbides. Au contraire, une théorie dynamique plus adaptée aux faits cliniques et biologiques verra, dans certains états pathologiques, la manifestation d'une activité purement fonctionnelle. La nécessité d'une conception dynamique apparaît dès qu'on essaye de comprendre certains états psychopathiques. Dès 1907, le professeur Claude soutenait que l'hystérie était quelque chose d'autre que le pithiatisme, et qu'on ne devait la considérer que comme la manifestation d'un trouble dynamique des centres nerveux.

De même, l'étude des schizophrénies traitées par les méthodes de chocs (insuline, cardiazol) montre d'une façon typique « la plasticité des fonctions cérébrales modifiées dans le sens dynamique et réadaptées de façon remarquable ».

Après avoir ainsi exposé ces faits de pratique psychiatrique, M. Claude aborde leur interprétation.

Il fait tout d'abord appel aux conceptions de Jackson qui s'avèrent si fertiles dans l'étude des phénomènes psychopathiques, en les reliant aux états neurologiques par la notion de « dissolution de fonctions ». De même, la distinction de signes positifs et de signes négatifs permet de comprendre ce qui dans chaque cas revient soit au déficit (partie négative), soit à l'activité d'éléments nerveux libérés par la dissolution et non affectés par le processus pathologique (partie positive). Plus moderne, plus neurologique et moins « philosophique » est la conception de Kurt Goldstein. La « Gauzeitztheórie », ou théorie de la totalité, est minutieusement analysée par M. Claude, qui souligne plus particulièrement certains arguments venant étayer sa propre conception dynamique.

Les deux théories paraissent d'ailleurs avoir de nombreux points communs. Toutes deux insistent, par exemple, sur la nécessité de considérer le trouble sous un angle évolutif en sachant que certains symptômes, d'abord au premier plan, peuvent ensuite s'estomper ou même disparaître, et inversement.

Cette notion de la « perspective en psychiatrie » a été maintes fois soulignée par le professeur Claude dans ses écrits et dans son enseignement oral.

Tous les auteurs ne participent pas d'un esprit aussi résolument dynamique que Goldstein, et, cependant, il apparaît que, dans une théorie aussi profondément localisatrice que celle développée par Kleist, il semble que l'on puisse trouver des appels constants à une action dynamique et non lésionnelle des centres nerveux.

Dans une dernière partie, M. Claude, abandonnant les régions corticales, aborde la question de la capacité dynamique des régions ganglionnaires de la base du cerveau. Il montre combien cette dualité neuroglandulaire s'avère riche en actions d'ordre dynamique sans que l'on puisse émettre la possibilité d'états lésionnels. Et l'auteur termine sur la relation de faits au caractère sans doute moins précis et moins scientifique, qu'il faut enregistrer avec prudence, mais qui ne doivent pas moins attirer l'attention de notre curiosité médicale. Ce sont, en particulier, des expériences fort intéressantes faites par Mlle Brosse sur les conseils de M. Laubry, aux Indes, sur les individus entraînés à la technique du système yogi.

Ces faits, comme ceux qui ont été cités dans le cours de l'exposé, semblent bien montrer que la « lésion » ne peut plus être une explication suffisante, et qu'il faut savoir faire appel à d'autres notions peut-être encore incertaines, mais qui ont le mérite d'ouvrir la voie vers les recherches de demain.

Qu'il nous soit permis d'ajouter, au terme de cette analyse, que c'est là le but de la méthode psychobiologique définie par notre maître. Cette méthode, basée sur une conception dynamique ou dynamogénique des troubles mentaux, loin de nier un conditionnement organique, a pour but, au contraire, de le rechercher, sans que d'ailleurs ces recherches conduisent nécessairement à une « lésion » toujours primitivement et uniquement cérébrale.

CHARLES DURAND.

Traitement de l'insuffisance cardiaque des basedowiens par le fluorure de sodium intraveineux.

GOLDEMBERG (*La Prensa Medica Argentina*, 45e année, nº 2337, p. 961, 27 octobre 1938) utilise une solution à 2,5 p. 100 dont il mélange 5 centimètres cubes à 2 centimètres cubes d'un diurétique mercuriel. L'ensemble est injecté dans la veine tous les deux jours. L'effet diurétique est très marqué. Les signes d'asystolie sont heureusement influencés. Il est utile de combiner ce traitement avec les tonicardiaques classiques.

M. DÉROT.

Le Gérant : Dr ANDRÉ ROUX-DESSARPS. 5193-39. — Imprimé en France, à l'Imprimerie CRÉTÉ, CORBEIL.

L'ADMINISTRATION PAR VOIE INTRAVEINEUSE D'UNE SOLUTION D'HÉMOGLOBINE PEUT-ELLE REMPLACER UNE TRANSFUSION DE SANG TOTAL ?

PAR

E. AUBERTIN, A. LACOSTE et R. CASTAGNOU
Professeurs à la Faculté de médecine de Bordeaux.

Il serait avantageux de pouvoir substituer à la transfusion l'injection intraveineuse d'une solution d'homo-hémoglobine, et encore plus d'hétéro-hémoglobine, susceptible d'être aisément préparée d'une manière industrielle, d'être facilement et longtemps conservée, et d'être administrée à tout individu sans examen de sang préalable ni précautions particulières. En vue d'étudier la possibilité d'un tel avantage, nous nous sommes attachés depuis plusieurs années, après des expériences préliminaires effectuées par l'un de nous avec Sappey (1-2), à rechercher si l'hémoglobine ainsi injectée dans la circulation est active et n'est pas dangereuse. Nous exposerons ici les résultats auxquels nous avons abouti, renvoyant, pour le détail et l'illustration des faits, au volumineux ouvrage de R. Castagnou (3) ainsi qu'à nos publications antérieures (4-5).

I. — L'hémoglobine en circulation dans le plasma est active.

De très nombreux auteurs ont pratiqué, chez l'animal et même parfois chez l'homme, des injections sous-cutanées ou intraveineuses de petites quantités d'hémoglobine dans le but d'étudier d'un point de vue physiologique ou histo-physiologique la destinée de ce pigment dans l'organisme et le mécanisme de son élimination. Très peu de chercheurs cependant paraissent s'être intéressés à la possibilité d'une action supplétive exercée par cette substance administrée directement dans la circulation à doses thérapeutiques pour obvier aux accidents des hémorragies graves. Entrevue par Ore en 1868, cette possibilité fut niée la même année par Paul Bert (6), qui, injectant à quelques chiens, rendus exsangues, des solutions d'hémoglobine obtenues à partir de globules rouges, par cristallisations successives, conclut à l'inefficacité et même à la nocivité de ces solutions. Couvreur et Clément (7) en 1919, travaillant sur le lapin, aboutirent à des conclusions analogues. Cependant, en 1916, Sellards et Minot (8), et en 1930 Taylor, Manwell, Robscheidt, Robbins et Wipple (9), administrant par voie veineuse, à doses faibles et répétées, des solutions d'hétéro-hémoglobine diverses à des chiens en état d'anémie expérimentale, constatèrent que ces animaux peuvent utiliser celles-ci pour reconstituer leur propre pigment. Amberson et ses collaborateurs (10), en 1934, réussirent à remplacer intégralement le sang de divers animaux, et notamment de chats, par des solutions d'hémoglobine de bœuf convenablement minéralisées et obtinrent une survie pouvant aller jusqu'à trente-six heures.

Nous plaçant à un point de vue d'intérêt plus pratique, nous avons effectué, chez une cinquantaine de chiens, des prélèvements de 30 à 50 centimètres cubes de sang par kilogramme de poids du corps et leur avons ensuite injecté dans les veines une quantité moitié moindre de solutions pures d'hémoglobine de cheval ou de chien, ayant une concentration sensiblement égale au quart (3,5 p. 100), à la moitié (6,5 à 7 p. 100) ou à la totalité (14 p.

(1) E. AUBERTIN et F. SAPPEY, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1936, t. CXXI, p. 233.

(2) F. SAPPEY, *Thèse de médecine*, Bordeaux, 1935.

(3) R. CASTAGNOU, Étude toxicologique, physiologique et histo-physiologique de l'hémoglobine en solution administrée à doses thérapeutiques par voie veineuse à des chiens en état d'anémie aiguë par saignée (*Thèse de pharmacien supérieur*, Bordeaux, 1939, Drouillard, éditeur, Bordeaux).

(4) E. AUBERTIN, A. LACOSTE et R. CASTAGNOU, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1939, t. CXXXII, p. 129 ; *Ibid.*, p. 132 ; *Ibid.*, p. 141.

(5) A. LACOSTE, E. AUBERTIN et R. CASTAGNOU, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1939, t. CXXXII, p. 135 ; *Ibid.*, p. 137.

(6) P. BERT, *Leçons de physiologie comparée de la respiration*, Baillière, éditeurs, 1870, p. 98.

(7) COUVREUR et CLÉMENT, *C. R. de la Soc. de biol.*, 7 juin 1919, p. 612.

(8) A. W. SELLARDS, et G.-R. MINOT, *Journal Med. Research*, 1916, t. XXXIV, p. 469.

(9) G. B. TAYLOR, E. J. MANWELL, F. S. ROBSCHEIDT-ROBBINS et G. H. WIPPLE, *American Journal of Physiology*, 1930, t. XCII, p. 408.

(10) W. R. AMBERSON, J. FLEXNER, F. R. STEGGERDA, A. G. MULDER and others, *Journal of Cellular and Comparative Physiology*, 1934, t. V, n° 3, p. 359, 383 et 399.

100) de celle du sang total ; une teneur en Ca, K, P analogue à celle du plasma de chien ; et par addition de NaCl un Δt aussi voisin que possible de celui de ce même milieu. Des témoins furent traités dans des conditions analogues par du sérum physiologique ou par une transfusion après détermination des groupes sanguins ; d'autres, enfin, ne reçurent aucun traitement après saignée.

L'action bienfaisante de l'hémoglobinothérapie, effectuée dans de telles conditions, paraît cliniquement évidente. En fin de saignée, les chiens se montrent extrêmement abattus ; leurs mouvements respiratoires sont superficiels, rapides, ou au contraire ralentis, selon les cas ; le pouls devient incomptable ; la tension artérielle est misérable ; les muqueuses sont décolorées ; les extrémités sont refroidies et la température est abaissée. Or, très rapidement, au cours même de l'injection d'hémoglobine, et sensiblement de la même façon que lors d'une transfusion, les animaux recommencent à s'agiter et à gémir ; souvent ils poussent un profond soupir et de suite la respiration devient plus ample ; le pouls se ralentit et se montre mieux frappé et plus régulier ; bientôt les extrémités se réchauffent, et la température centrale se relève. Laissés en liberté, les chiens, qui une demi-heure auparavant paraissaient sur le point de mourir, vont et viennent dans la pièce, en titubant un peu ; et nous en avons vu plusieurs se mettre aussitôt à manger leur soupe ! Quoique le sérum physiologique, administré dans des conditions identiques, exerce lui aussi un effet tonique indubitable, celui-ci est cependant beaucoup moins marqué que dans le cas de l'hémoglobinothérapie. Les troubles respiratoires sont notamment moins complètement et moins rapidement amendés, et les animaux survivants se blottissent dans un coin, refusent de boire et de manger, et restent apathiques pendant longtemps après l'expérience.

La sensibilité du chien à l'hémorragie est très variable, d'un sujet à l'autre, toutes choses étant égales en ce qui concerne l'importance et la rapidité de la perte sanguine, ainsi que l'âge et l'état antérieur du sujet. Lorsqu'une saignée atteint cependant 50 centimètres cubes de sang par kilogramme de poids du corps en trois quarts d'heure à une heure, la mort survient habituellement d'une façon rapide, si on n'intervient pas. C'est ce qui se produisit chez 5 chiens expérimentés par l'un de nous avec A. Sappey et qui s'éteignirent avant qu'une thérapeutique supplétive ait pu être mise en œuvre. Sur 3 autres animaux qui reçurent, aussitôt après la fin de la saignée, une injection intraveineuse de sérum de Hayem d'un volume égal à la moitié de celui du sang perdu, 2 moururent en quelques heures, et le troisième ne survécut qu'après avoir présenté un état très alarmant pendant plusieurs jours. Par contre, chez 9 chiens traités, dans des conditions rigoureusement analogues, par une solution d'hémoglobine de cheval ou de chien, nous vîmes se produire rapidement une véritable résurrection, et les 9 animaux survécurent. Des effets analogues furent observés chez deux témoins soumis à une transfusion de sang de chien.

Si évidents que de tels résultats aient pu nous apparaître, nous avons estimé cependant qu'il était indispensable d'étudier de plus près le problème en essayant, par une étude comparative des gaz du sang, de nous rendre compte si vraiment l'hémoglobine mise en circulation dans le plasma est susceptible d'exercer, comme le font les globules rouges, le transport de l'oxygène. Nos recherches ont porté à cet égard sur 16 chiens, tous soumis à un prélèvement préalable de 30 centimètres cubes de sang par kilogramme de poids du corps. Sur ces 16 chiens, 14 reçurent ensuite un volume moitié moindre : pour 10 d'entre eux, de solutions d'hémoglobine de cheval ou de chien; pour 2 autres, de sang total de chien, et pour les 2 derniers, de sérum physiologique. 2 animaux furent laissés sans traitement après la saignée.

Les dosages de gaz sanguins portèrent sur des échantillons prélevés par ponction veineuse sous huile de vaseline immédiatement avant et après la soustraction sanguine, quelques minutes après l'injection de liquide thérapeutique, toutes les deux heures ensuite au cours du premier jour, puis une fois par jour les jours suivants, et une fois par semaine ultérieurement. Le gaz carbonique fut dosé par la méthode de Van Slyke, et l'oxygène de l'hémoglobine par celle de Haldane. Ces dosages ont porté sur le sang total et, dans le cas des chiens hémoglobinés, également sur le plasma.

De toutes les valeurs qui ont été établies, les plus instructives sont, d'une part : la capacité totale en oxygène qui correspond au volume total d'oxygène que peut fixer l'hémoglobine de 100 centimètres cubes de sang ; et, d'autre part, la saturation oxy-hémoglobinée qui exprime le rapport existant entre la quan-

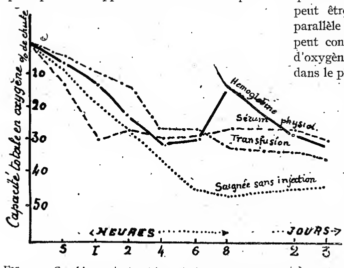


FIG. 1. — Graphique montrant la variation comparative de la capacité totale en oxygène du sang total, en fonction de la nature du liquide injecté après saignée. S, après saignée. I, après injection.

tité d'oxygène effectivement fixée par 100 parties d'hémoglobine au moment du prélèvement de sang dans la circulation et la quantité totale d'oxygène susceptible d'être fixée par cette hémoglobine à saturation. Ce rapport se traduit ainsi : $\frac{\text{oxygène du sang} \times 100}{\text{capacité totale en oxygène}}$.

On peut voir sur le graphique I, montrant les pourcentages de chute de la capacité totale en oxygène, qu'ils ont été dans l'ensemble à peu près les mêmes chez les animaux traités par l'hémoglobine et chez ceux qui furent soumis à une transfusion, tandis que chez les témoins traités par le sérum physiologique la chute fut plus précoce, et que, chez les sujets laissés sans aucun traitement après la saignée, elle fut en outre beaucoup plus forte et plus prolongée.

Les courbes de ce graphique montrent qu'il est survenu de plus, au bout d'un certain nombre d'heures, dans le cas de l'hémoglobinothérapie seulement, un relèvement assez rapide mais éphémère de la capacité totale en oxygène. Des dosages successifs nous ont permis d'établir que ce relèvement débutait au moment où le taux de l'hémoglobinémie plasmatique commençait à diminuer, pour se poursuivre, puis cesser et faire place à une nouvelle chute au fur et à mesure que ce taux tendait vers zéro. Cette élévation, en apparence paradoxale, de la capacité totale en oxygène, alors que l'hémoglobine disparaît du plasma, ne peut être attribuée qu'à une augmentation parallèle de l'hémoglobine globulaire ; et on peut concevoir que, pour compenser la perte d'oxygène due à la diminution du pigment dans le plasma, l'organisme déverse avec énergie dans la circulation des globules rouges en réserve. Mais ce processus réactionnel est passager, et la courbe représentative de la capacité totale en oxygène reprend alors l'allure qu'elle n'a cessé d'avoir chez les témoins soumis à la transfusion ou à l'administration de sérum physiologique.

Le graphique II montre l'effet sur la saturation oxy-hémoglobinée des divers traitements que nous avons employés pour combattre les accidents posthémorragiques. Immédiatement après la saignée, il se produit toujours un écroulement de cette valeur. Si l'animal est abandonné à lui-même, la courbe représentative de celle-ci reste traînante durant

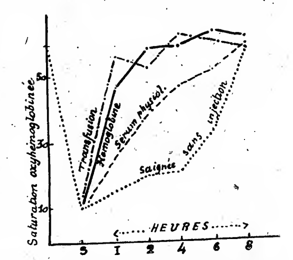


FIG. 2. — Graphique montrant la variation comparative de la saturation oxyhémoglobinée en fonction de la nature du liquide injecté après saignée. S, saignée. I, injection.

plusieurs heures avant de remonter. Après une injection de sérum physiologique, la saturation oxy-hémoglobinée se relève plus vite que dans le cas précédent, mais d'une façon beaucoup moins rapide qu'après l'injection d'hémoglobine ou la transfusion. Dans ces deux derniers cas, la réascension des courbes est sensiblement du même ordre.

On peut conclure de ces faits que l'hémoglobine injectée par voie veineuse à dose thérapeutique à un organisme en état d'anémie aiguë par saignée participe effectivement à l'hématose. Cette action bienfaisante n'est cependant pas de longue durée parce que l'hémoglobine est peu à peu éliminée du plasma et que, de plus, une partie se transforme lentement en méthémoglobine inactive. Mais les résultats que nous avons obtenus chez les animaux traités par une transfusion de sang total semblent indiquer que les effets de celle-ci sont également transitoires. Le temps pendant lequel l'hémoglobine ou les globules rouges hétérogènes servent à transporter l'oxygène est cependant suffisant pour combattre les accidents immédiats des hémorragies graves.

II. — L'hémoglobine en circulation dans le plasma est-elle nocive ?

1° *De la nécessité préalable d'utiliser des solutions rigoureusement pures.* — Un certain nombre d'auteurs, et notamment Couvreur et Clément (1), Yoshu Fukuda et Oliver (2), Matsumara (3), ont observé, après injection intraveineuse de solutions d'hémoglobine, des accidents toxiques graves à prédominance digestive. Nous avons vu également survenir très rapidement, chez cinq chiens, de violentes coliques, les animaux émettant au prix d'efforts incessants des selles, puis des glaires sanguinolentes. Souvent se surajoutaient des vomissements striés de sang. Dans un cas, nous avons observé un véritable vomito-negro avec dilatation de l'estomac. Dans quatre cas sur cinq, la mort survint en quelques heures.

Ces accidents ne se produisirent que lorsque la préparation des solutions d'hémoglobine avait traîné en longueur et n'avait pas été effectuée dans des conditions d'asepsie rigoureuses, ce qui permit une attaque microbienne de l'hémoglobine, substance très altérable, et l'élaboration de produits de désintégration toxiques. On peut aisément se rendre compte que, dans toutes les recherches où les accidents ci-dessus décrits furent observés et attribués, à tort, par les auteurs à une toxicité propre de l'hémoglobine, la préparation des solutions de ce pigment avait, à l'évidence, présenté les mêmes défectuosités que dans le cas de nos propres insuccès.

Au début de ce travail, l'un de nous, avec A. Sappey, essaya d'utiliser des poudres d'hémoglobine commerciales ; mais cette pratique fut rapidement abandonnée, car ces poudres ne sont ni stériles, ni stérilisables, ni pures. Elles contiennent notamment une certaine proportion de méthémoglobine.

Aussi bien avons-nous eu toujours recours par la suite à la saignée veineuse aseptique du cheval ou du chien, les divers temps de la préparation effectuée d'une façon rigoureusement aseptique en moins de vingt-quatre heures étant en définitive les suivants : ponction au trocart et récolte directe à l'aide d'un long tube de caoutchouc dans un flacon contenant des billes de verre ; défibrination par agitation ; lavage des hématies avec de l'eau salée à 9 p. 1 000 ; transformation des hématies en solution d'hémoglobine par addition au culot d'un égal volume d'eau distillée glacée ; addition d'un dixième du volume total d'éther sulfurique dans le but d'enlever à l'hémoglobine la propriété de former des hémolysines spécifiques (Bouin) ; filtration sous le vide sur filtre Seitz filtrant, puis sur filtre Seitz stérilisant ; ajustement du titre en hémoglobine des solutions, et en fonction de celui-ci de leur teneur en K, Ca, P^2O^5, NaCl pour leur donner une composition minérale et un Δt aussi voisins que possible des propriétés correspondantes du sérum sanguin de chien ; vérification de la stérilité par ensemencement sur divers milieux.

2° *De la toxicité de l'hémoglobine pour les reins.* — En opérant comme il est indiqué ci-dessus, on obtient une solution d'hémoglobine ne contenant ni méthémoglobine, ni apparemment de produits de désintégration, et qui se prête donc à une étude toxicologique correcte.

Au moment de l'injection, et dans les heures

(1) COUVREUR et CLÉMENT, *C. R. de la Soc. de biologie*, 7 juin 1919, p. 612.

(2) YOSHU FUKUDA and OLIVER, *Journal of Experimental Medicine*, 1923, t. XXXVII, p. 83.

(3) MATSUMARA, *Mitt. a. d. Med. Fak. d. K. Univ. zu. Tokyo*, 1919, t. XXIII, p. 465.

qui suivent, les animaux ne semblent nullement incommodés par la circulation de l'hémoglobine hétérogène dans leurs humeurs ; mais ultérieurement on observe toute une gamme de néphrites liées à l'afflux d'une partie de cette hémoglobine au niveau des reins en vue de son élimination et de gravité proportionnelle aux difficultés de cette élimination par les urines. En allant des cas les plus sévères aux cas les plus bénins, on peut observer les diverses formes suivantes :

a. Une forme anurique sans œdème, avec rétention dans le sang des corps azotés non protéiques, mortelle en quelques jours ;

b. Une forme oligurique entraînant la mort en un délai un peu plus long que dans le cas précédent ;

c. Une forme avec oligurie passagère, mais néphrite azotémique persistante, pouvant s'améliorer et même apparemment guérir à la longue ou passer à la chronicité avec un ensemble de symptômes plus ou moins importants ;

d. Une forme discrète et transitoire, caractérisée par de l'oligurie pendant vingt-quatre à trente-six heures, et pendant quelques jours par une poussée d'azotémie à $0^{gr},60$, $0^{gr},80$, surtout marquée au bout de vingt-quatre heures, la présence de cylindres dans les urines, une légère diminution de la P. S. P. et un peu de retard à la diurèse provoquée. Tous ces signes disparaissent en général en une semaine ;

e. Enfin une forme à peu près latente, ne se révélant que par une diminution de la diurèse pendant quelques heures après l'injection d'hémoglobine, une légère élévation, le lendemain matin, de l'azotémie, qui reste cependant dans des limites normales, et la présence pendant quelques jours dans les urines de rares cylindres. Tous les examens de sang et d'urines, tous les tests fonctionnels donnent par ailleurs des résultats normaux.

A cette gamme de troubles fonctionnels correspond une gamme d'altérations anatomiques. Dans les cas les plus graves, il se produit un processus intense et étendu de desquamation des cellules des tubes contournés, dont les déchets imprégnés d'hémoglobine s'intègrent dans des cylindres qui se moulent peu à peu au fur et à mesure de leur transit dans les tubes. Parvenues au niveau de la zone intermédiaire, ces formations, soumises aux processus de concentration dévolus aux segments à bâtonnets de cette zone, arrivent à obstruer définitivement ou passagèrement un nombre plus ou moins grand de tubes. Des réactions inflammatoires de congestion et d'œdème péritubulaire contribuent d'ailleurs à en collaber un certain nombre à divers niveaux. Si de telles altérations sont trop généralisées et trop persistantes, il en résulte des perturbations graves de la diurèse qui peuvent aller jusqu'à l'anurie ou l'oligurie mortelle. Si le pourcentage des tubes obstrués est moins important, si un certain nombre arrivent à se déboucher, si les phénomènes inflammatoires ont le temps de rétrocéder, le fonctionnement du rein peut se rétablir, mais non sans présenter pendant plus ou moins longtemps des troubles liés à un processus de néphrite chronique.

Dans les cas les plus favorables, au contraire, et qui correspondent aux formes latentes ci-dessus décrites, l'hémoglobine produit, au niveau des cellules épithéliales, des lésions beaucoup plus modérées : gonflement, essaimage de boules sarcodiques, décapitation partielle, desquamations localisées ; et si quelques cylindres peuvent se constituer par places, ils ne suffisent pas, en général, à gêner sérieusement la diurèse et sont, au reste, rapidement éliminés. Les lésions de néphrite épithéliales ainsi constituées se réparent d'ailleurs aisément, sans laisser de séquelles.

Il ne nous a pas semblé que, dans les limites de variations où nous avons opéré, l'importance de la saignée préalable, le volume et la vitesse de pénétration dans la circulation de la solution oxy-hémoglobinée, l'ajustement de celle-ci à la tonicité et à la composition minérales du plasma sanguin du chien, l'origine équine ou canine de l'hémoglobine aient eu quelque influence sur la tolérance des reins vis-à-vis de cette substance. Dans une certaine mesure, il paraît important que les solutions soient bien débarrassées, par une bonne filtration, des débris globulaires libérés par l'éclatement des hématies. Le facteur individuel, lié vraisemblablement à un état de débilité rénale antérieur, n'est pas non plus négligeable. Mais, de toute évidence, c'est le titre de la solution d'hémoglobine qui influe le plus sur la toxicité de ce pigment pour le rein. Sur 8 chiens traités par des solutions à 14 p. 100 :

3 sont morts d'anurie ou de néphrite aiguë avec oligurie en quelques jours ; 4 présentèrent des néphrites graves, d'ailleurs améliorables ; un seul ne fit qu'une néphrite peu importante. Sur 9 sujets qui reçurent des solutions à 3,5 p. 100, un seul mourut en huit jours d'anurie presque totale, mais 6 ont fait des néphrites graves et persistantes, et 3 animaux seulement ne présentèrent que des troubles peu prononcés. Par contre, sur 14 chiens dans les veines desquels furent injectées des solutions d'hémoglobine à 6,5 ou 7 p. 100, 2 seulement ont eu des symptômes évidents de néphrite, d'ailleurs bénins et passagers, et dus vraisemblablement à un défaut de préparation de la solution qui ne fut pas filtrée ; chez les 12 autres, on ne put déceler que de menus signes éphémères (forme latente).

Ainsi les solutions d'hémoglobine à 14 p. 100 sont les plus toxiques pour le rein. Celles qui ne contiennent que 3,5 p. 100 de pigment sont moins dangereuses, mais peuvent être encore très nocives. Celles dont le titre est de 6,5 à 7 p. 100 sont, au contraire, beaucoup mieux supportées. Le tableau ci-joint, que nous avons établi à l'aide de très nombreux dosages, paraît donner la raison de ces différences. Si les solutions d'hémoglobine à 6,5 p. 100 sont les moins toxiques pour le filtre rénal, c'est que ce sont celles dont la densité, la tension superficielle et la pression colloïdale osmotique sont les plus proches des valeurs correspondantes du plasma sanguin du chien. Nous ne saurions affirmer quelle est, de ces valeurs, celle qui a le plus d'importance à cet égard ; mais, ainsi que le signalait l'un de nous avec Wangermez et Sappey (1), il est probable que c'est la pression colloïdale osmotique.

	PLASMA DE CHIEN.	HÉMOGLOBINE à 14 p. 100.	HÉMOGLOBINE à 6,5 p. 100.	HÉMOGLOBINE à 3,5 p. 100.
Densité	1,020-1,026	1,046-1,049	1,026-1,027	1,015-1,010
Tension superficielle	69,7-71,4	63,5-65,5	68-70	70-72
Viscosité	0,0101-0,0117	0,015-0,018	0,0086-0,0097	0,0075-0,0079
Pression osmotique colloïdale	29,1-33,6	85-88	36-40	20-25

Si modérées que soient les altérations rénales produites par les solutions d'hémoglobine à 6,5 ou 7 p. 100, elles ne peuvent cependant être considérées comme négligeables. En les utilisant chez l'homme, on risquerait d'opérer à la limite de la tolérance des reins, ce qui ne nous paraît pas licite.

3° *De la toxicité de l'hémoglobine pour les autres parenchymes. Les réactions pulmonaires.* — Au reste, les inconvénients de la méthode ne se bornent pas à l'appareil rénal. L'hémoglobine injectée dans les veines disparaît assez vite de la circulation ; mais, comme une fraction seulement est éliminée par les urines, il y avait lieu de déterminer la destinée de la partie retenue dans l'organisme et d'étudier les accidents éventuellement produits par cette rétention, bien que, dans les conditions optima, on n'observe, en dehors des troubles de la diurèse, aucune manifestation pathologique.

Comme nous ne pouvions doser directement l'hémoglobine dans les divers organes, nous avons calculé leur teneur en fer après les avoir soigneusement déglobulisés par des lavages intravasculaires prolongés. Les prélèvements furent effectués à la fin de la période d'hémoglobinémie plasmatique, de façon à éviter les mutations susceptibles d'amener avec le temps des modifications de la teneur en fer du pigment administré.

Il résulte de ces recherches, dont on trouvera les résultats détaillés dans une autre publication (2), que l'hémoglobine en circulation dans le plasma, qui ne passe pas par le rein, est retenue surtout dans le foie, la rate et les poumons.

De très nombreux examens histologiques du foie et de la rate, doublés, en ce qui concerne le foie, d'épreuves fonctionnelles diverses, ont montré qu'il s'effectuait, au niveau

(1) E. Aubertin, C. Wangermez et F. Sappey, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1936, t. CXXI, p. 236.

(2) E. Aubertin, A. Lacoste et R. Castagnou, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1939, t. CXXXII, p. 139.

de ces deux viscères, agissant en une sorte de symbiose, un double processus de biligénie splénique, et accessoirement hépatique, et de drainage vers les voies biliaires du pigment biliaire élaboré. Mais il s'agit là de la mise en jeu d'un mécanisme naturel qui n'entraîne ni lésion ni trouble appréciable de ces organes.

Les choses se présentent malheureusement sous un jour moins favorable en ce qui concerne les poumons. On observe, au niveau de ces organes, deux phénomènes concordants : d'une part une augmentation considérable de la teneur en fer et, d'autre part, une surcharge pigmentaire extrêmement accusée.

Histologiquement, cependant, le pigment observé n'a donné, au cours de nos expériences, la réaction du fer que d'une façon exceptionnelle et transitoire ; il semble que l'on ait affaire à un pigment d'origine hémoglobinique dans lequel le fer est indispensable, et qui, par ses caractères, semble pouvoir être considéré, ainsi que le pense Fr. Granel, comme une hémofuscine.

Il n'est pas douteux, par conséquent, que le poumon, bien qu'assez mal pourvu de moyens commodes d'élimination, fixe une grande quantité d'hémoglobine plasmatique. Il en résulte, comme l'avaient déjà signalé Granel (1) et de Boissezon (2), un épaississement réactionnel des parois alvéolaires qui, au bout de vingt-quatre heures après l'injection d'hémoglobine, se montrent, par plages étendues et irrégulières, fortement congestionnées et envahies par de nombreuses cellules du type polyblaste. Alors commence un lent travail d'élimination du pigment retenu. Très abondant dans les jours suivant l'administration de l'hémoglobine, ce pigment disparaît ensuite progressivement. Une partie est éliminée par les voies lymphatiques périvasculaires et entreposée dans les ganglions trachéobronchiques. Une autre fraction, moins importante, est expulsée, par le moyen de cellules pigmentaires devenues libres, dans les cavités alvéolaires et de là dans les bronches. Il est à remarquer d'ailleurs que les phénomènes d'alvéolite sont exceptionnels. Enfin le reste des déchets hémoglobiniques paraît subir *in situ* un processus de liquidation lente aboutissant à la formation de nodules pigmentaires qui s'amenuisent et se résorbent peu à peu en donnant un contingent de cellules à poussières destinées à être progressivement éliminées par les voies précédentes, ou à être détruites sur place par les macrophages.

Au total, ces divers processus entretiennent une réaction inflammatoire ne régressant que lentement, puisque au bout de deux mois nous avons pu encore, dans quelques cas, observer des signes très nets d'épaississement des parois alvéolaires. Il ne paraît donc pas indifférent pour les poumons d'introduire de l'hémoglobine dans la circulation ; et malheureusement il ne semble pas possible d'obvier à cet inconvénient, contrairement à ce qui se passe pour les reins, dont la tolérance est favorablement influencée par un ajustement convenable des préparations utilisées. Cliniquement, il est vrai, les animaux n'ont paru nullement incommodés par ces lésions pulmonaires, et il est possible que celles-ci n'aient pas de conséquences fâcheuses sur le bon fonctionnement de l'appareil respiratoire et même, en définitive, sur son intégrité anatomique. L'éventualité de cette réaction nous paraît cependant de nature à renforcer encore les réserves auxquelles la susceptibilité des reins vis-à-vis de l'hémoglobine nous avait déjà conduits en ce qui concerne l'emploi thérapeutique de cette substance par voie veineuse chez l'homme.

Conclusions.

L'hémoglobine, qu'elle provienne d'un animal de même espèce ou d'espèce différente, est physiologiquement active quand elle est en circulation dans le plasma, à tel point qu'une injection intraveineuse à doses thérapeutiques d'hémoglobine de cheval, par exemple, à un chien en état d'anémie aiguë par saignée exerce des effets sensiblement du même ordre que ceux d'une transfusion de sang total de chien.

A la condition d'utiliser des solutions rigoureusement pures, la présence d'hémoglobine, même hétérogène, dans le système circulatoire, est parfaitement tolérée ; mais le pigment ne reste dans le plasma qu'un temps assez court. Une partie afflue au niveau des reins, qui sont susceptibles de présenter, de ce fait, des alté-

(1) F. GRANEL, *C. R. de l'Association des anatomistes*, Prague, 1928 ; et *Archives d'anatomie microscopique*, 1929, t. XXV, p. 104.

(2) P. DE BOISSEZON, *Journal de physiologie et de pathologie générale*, 1935, t. XXXIII, p. 922 ; et *Annales de l'Institut Pasteur*, mai 1936, t. LVI.

rations graves, à moins que le titre de la solution d'hémoglobine injectée ne soit de 6,5 à 7 p. 100, ce qui lui donne des propriétés physiques, et notamment une pression colloïdale osmotique, voisines de celles du plasma sanguin. Avec de telles préparations, l'atteinte des reins est modérée, éphémère, mais elle n'est pas cependant négligeable. Au surplus, si le système spléno-hépatique draine sans grand dommage pour lui une autre partie de l'hémoglobine plasmatique, une notable quantité de ce pigment est également déversée dans les poumons, qui présentent, quel que soit le titre de la solution employée, une réaction inflammatoire persistante des parois alvéolaires en rapport avec la rétention prolongée et la transformation lente *in situ* du pigment et de ses dérivés.

En définitive, les faits observés chez l'animal, et qui mettent en relief la susceptibilité des reins et des poumons vis-à-vis de l'hémoglobine en circulation dans le plasma, ne nous paraissent pas permettre, en dépit de l'activité de ce pigment dans ces conditions, d'envisager l'éventualité d'une hémoglobinothérapie par voie veineuse chez l'homme.

LA THÉRAPEUTIQUE SULFAMIDIQUE ET LA RÉSISTANCE A L'ANOXÉMIE EN ALTITUDE

PAR

J. CHEYMOL et A. DOGNON

Dans ces dernières années, l'emploi de certains composés organiques soufrés (sulfamides) dans le traitement de la blennorragie et de diverses infections a constitué un progrès thérapeutique considérable.

Mais des travaux pharmacologiques portant sur ces substances signalent comme symptôme fréquent, lors d'un usage prolongé et massif, une *cyanose* qui serait liée à la production de méthémoglobine. Un deuxième pigment de transformation sanguine, la sulfhémoglobine, aurait été également trouvé. Enfin, l'oxydation *in vitro* de la *p*-aminophénylsulfamide donne lieu à la production d'un corps coloré rouge, puis noir, qui a été également incriminé comme cause de la cyanose. Disons tout de suite que nous n'avons jamais rencontré ce pigment.

La production de méthémoglobine peut s'expliquer par l'action d'un produit de transformation de la sulfamide, cent fois plus active que celle-ci sur les bactéries et se rattachant à l'hydroxylamine, déjà connue pour ses propriétés méthémoglobinisantes. La méthémoglobine, qui n'est pas en elle-même un corps toxique, pourrait cependant, dans certaines conditions, entraîner l'apparition de troubles, puisque, se formant aux dépens de l'hémoglobine, elle diminue d'autant la capacité respiratoire du sang. C'est ainsi que le Dr E. Mackie, médecin-chef des Imperial Airways, a observé des troubles graves d'anoxémie, même dans les vols à basse altitude, chez des sujets soumis au traitement sulfamidé, et met en garde les aviateurs et les passagers contre l'absorption de ces médicaments avant ou pendant le voyage.

Nous avons donc jugé intéressant de poursuivre diverses expériences sur ce sujet, chez le chien et chez l'homme, en utilisant soit le 1162 F (*p*-aminophénylsulfamide) spécialisé sous les noms de septoplix, prontosil album, néococcyl, etc., soit le 693 α (*p*-aminophénylsulfamido)-pyridine ou Dagénan, ces deux corps étant parmi les sulfamides les plus employées actuellement. Les recherches ont consisté d'une part à étudier le comportement de sujets traités dans un caisson à dépression où était atteinte une dépression correspondant à une altitude de 5 à 6 000 mètres pour l'homme et 8 à 9 000 mètres pour le chien, d'autre part à mesurer dans le sang le taux de la méthémoglobine. Celui-ci était mesuré dans le sang recueilli sur liquoïde (le citrate, l'oxalate et surtout le fluorure de sodium étant susceptibles de former des traces de méthémoglobine), par une méthode récemment mise au point par l'un de nous (1) et basée sur l'étude de l'absorption optique en lumière rouge, du produit de laquage des hématies. La méthémoglobine possède, dans cette région spectrale et à *p*H 6,4, une densité optique environ cinq fois plus élevée que l'hémoglobine. Si, à la solution obtenue par laquage, on ajoute

(1) A. DOGNON, *C. R. Soc. Biol.*, t. CXXXIV, p. 178, 1940.

une trace de ferricyanure de potassium, on obtient en un temps de l'ordre de la minute une méthémoglobinisation totale qui se traduit, dans un appareil tel que le diffuso-absorptiomètre de A. Dognon, par une déviation considérable de l'appareil de mesure. Cette déviation est maximum pour une solution d'hémoglobine pure, elle est plus faible si la solution comportait déjà un certain taux de méthémoglobine et est nulle pour un taux de 100 p. 100 de ce corps. Le calcul et l'expérience montrent que la méthode est surtout sensible pour les faibles teneurs en méthémoglobine et qu'un taux de 2 p. 100 est déjà décelé par une variation supérieure aux erreurs expérimentales. La très bonne constance des rapports normaux des densités optiques avant et après adjonction de ferricyanure montre d'autre part que le taux normal de la méthémoglobine, contrairement aux affirmations récentes de certains auteurs (1), n'est certainement pas supérieure à 1 p. 100. Il convient de remarquer que la méthode n'étant pas rigoureusement spécifique, la présence de tout autre dérivé de l'hémoglobine serait comptée en méthémoglobine, sauf pour la carboxyhémoglobine qui se comporte à ce point de vue comme l'oxyhémoglobine elle-même, bien que sa méthémoglobinisation au ferricyanure soit plus lente.

I. — Expériences sur l'animal.

Deux chiens jeunes adultes en très bon état ont été utilisés pour ces essais.

(1) HAVEMANN, *Bioch. Zeitschrift*, t. CCCI, p. 116, 1939.

A. *Sulfamides par voie buccale.* — Après un séjour prolongé au caisson à dépression d'une heure à une heure trente entre 8 500 et 9 000 mètres indiquant leur résistance maximum à l'anoxémie, ils ont reçu quotidiennement, pendant douze jours, $0^{gr},10$ de dérivés sulfamidés par kilogramme (double de la dose maximum utilisée couramment en médecine humaine). La poudre fine provenant des comprimés commerciaux broyés, dissimulée dans un morceau de viande, était absorbée sans difficulté. Du sang prélevé tous les deux ou trois jours dans la saphène permettait d'effectuer les dosages de méthémoglobine. Au treizième jour de ce traitement l'animal était remis dans le caisson et soumis à un séjour en altitude semblable à celui précédant le traitement sulfamidé.

Voici les résultats obtenus :

Chien A, fox, O ♂ $7^{kg},5$, jeune adulte.
27 mars 1940 : séjour une heure trente à 8 500 mètres au caisson, limite de ses possibilités sans syncope.
Jusqu'au 16 avril 1940 reçoit $0^{gr},10$ de *néococcyl* par kilogramme, *per os*, quotidiennement.
Méthémoglobine p. 100 :

29 mars	0
30 mars	3,5
1er avril	4
3 avril	4
9 avril	4
11 avril	3
16 avril	moins de 2

9 avril 1940 : douze jours après le début du traitement, l'animal supporte un séjour d'une heure trente au caisson à 8 500 mètres aussi bien que la première fois.

Chien B, O ♂, bâtard, jeune adulte, 15 kilogrammes.
30 mars 1940 : séjour, 30 minutes à 8 500 mètres ; 30 minutes à 9 000 mètres au caisson, limite de ses possibilités sans syncope.
Jusqu'au 16 avril 1940 reçoit $0^{gr},10$ de *dagénan* par kilogramme, *per os*, quotidiennement.
Méthémoglobine p. 100 :

30 mars	0
1er avril	0
3 avril	3
9 avril	0
13 avril	2
16 avril	2

13 avril 1940 : douze jours après le début du traitement l'animal supporte un séjour d'une heure (30 minutes à 8 500 mètres, 30 minutes à 9 000 mètres) aussi bien que la première fois.

A la fin du traitement les animaux avaient augmenté de poids.

Dans les expériences précédentes, l'absorption avait lieu au repas du soir et les séances au caisson ainsi que les prises de sang le lendemain matin. Trouverait-on une teneur plus grande en méthémoglobine et une moindre résistance en altitude en faisant les examens dans les premières heures suivant l'ingestion des sulfamides ?

Pour vérifier ce point, les mêmes animaux ont ingéré $0^{gr},20$ de sulfamides par kilogramme (*quatre fois la dose humaine maximum habituelle*) le sang a été examiné après une heure trente et trois heures et le séjour en altitude effectué une heure trente après l'absorption du médicament.

CHIEN A	CHIEN B
8 h. 45 : $0^{gr},20$ de néococcyl par kilogramme, *per os.*	$0^{gr},20$ de dagénan par kilogramme, *per os.*
10 h. 15 (une heure trente après) : Méthémoglobine, 9 p. 100.	Méthémoglobine : 7 p. 100.
Mis au caisson une heure trente à 8 500-9 000 mètres, ils supportent très bien cette épreuve.	
11 h. 50 (trois heures après) : Méthémoglobine : 6 p. 100.	Méthémoglobine : 4 p. 100.

B. *Sulfamides injectables.* — Ces essais ont été réalisés avec du *soludagénan* (solution aqueuse du dérivé sodé du dagénan).

Les deux chiens précédents ont reçu :

CHIEN A	CHIEN B
9 h. 30 : injection *intraveineuse* (saphène) de $0^{gr},20$ par kilogramme de soludagénan dilué au tiers dans de l'eau salée physiologique.	*Intramusculaire profonde* : même dose.
10 h. 20 : vomissement.	
10 h. 30 (une heure après) : sang { ni hémolyse, ni méthémoglobine.	— { ni hémolyse, ni méthémoglobine.

Dans une autre expérience le chien B reçoit $0^{gr},20$ par kilogramme de soludagénan intraveineux, monté en altitude à 8 500-9 000 mètres. Quarante-cinq minutes après l'injection il supporte très bien cette ascension durant une heure.

Les deux animaux utilisés, bien qu'ayant reçu en un mois des doses considérables de sulfamides, se sont conservés en parfait état et ont même engraissé.

CHIEN A	avant traitement	$7^{kg},5$	CHIEN B	avant	15 kg.
	après	$7^{kg},8$		après	$16^{kg},4$

Chez aucun nous n'avons constaté de méthémoglobinisation considérable, moins de 9 p. 100 avec le néococcyl, moins de 7 p. 100 pour le *dagénan.* Par contre, nous avons trouvé parfois une fragilité globulaire augmentée.

La résistance de ces animaux à l'anoxémie à l'altitude de 8 500-9 000 mètres n'a pas paru diminuée par le traitement sulfamidé.

II. — Essai sur l'homme.

Quatre sujets, traités pour blennorragie, ont reçu : le premier du *néococcyl* (1162 F), les trois autres du *dagénan* (693) sous forme de comprimés ingérables. La thérapeutique a suivi la posologie habituelle décroissante, de deux jours en deux jours 8, 6, 4, 3 comprimés de $0^{gr},50$. Ils étaient tous les quatre à des stades différents de leurs traitements quand ils ont été examinés.

1162 F (NÉOCOCCYL). — Bo..., traitement commencé le 30 avril.

A reçu au 7 mai : 24 grammes de néococcyl. A cette date, après avoir ingéré à 7 heures 24 grammes de néococcyl, est maintenu, deux heures plus tard, quarante-cinq minutes au caisson à dépression à 5 000 mètres, sans inhalateur. N'a ressenti aucun malaise.

Sang examiné le 2 mai (troisième jour du traitement) : ni hémolyse, ni méthémoglobine.

Sang examiné le 7 mai (huitième jour du traitement après séjour de quarante-cinq minutes au caisson à 5 000 mètres) : traces d'hémolyse, 6 p. 100 de méthémoglobine.

692 (DAGÉNAN). — To..., traitement commencé le 12 avril, a reçu au 20 avril : $22^{gr},50$ de dagénan.

Bu..., traitement commencé le 17 avril, a reçu au 20 avril : $9^{gr},50$ de dagénan.

Ro..., traitement commencé le 11 avril, a reçu au 20 avril : 24 grammes de dagénan.

Le 20 avril, ces trois malades, volontaires pour cette expérience, après avoir reçu à 6 heures et à 9 heures 1 gramme de dagénan, sont maintenus de 10 heures à 11 heures au caisson à dépression à une altitude de 5 500 mètres sans inhalateur, sans fatigue apparente. Un seul était légèrement cyanosé à la descente.

Leurs sangs examinés le 18 et le 20 avril après séjour d'une heure au caisson à 5 500 mètres ne présentaient aucune trace d'hémolyse ou de méthémoglobine.

Résumé et conclusions.

1° Les expériences sur le chien ne nous ont montré aux doses maxima utilisées dans la thérapeutique antiblennorragique humaine *aucune diminution de la résistance à l'altitude*, que les sulfamides utilisées [néococcyl (1162 F) ou dagénan (693)] soient ingérées ou injectées.

L'examen du sang de ces animaux *n'a jamais montré la présence du pigment rouge signalé par certains auteurs* après absorption de certaines sulfamides. Parfois une hémolyse légère due à une fragilité globulaire augmentée s'est produite ; la *formation de méthémoglobine n'a jamais excédé 9 p. 100* avec le néococcyl et *7 p. 100 pour le dagénan* (pour une quantité correspondant à *quatre fois* la dose maximum humaine).

2° Les malades, examinés en cours de traitement antigonococcique par les sulfamides (1162 F néococcyl et 693 dagénan *per os*), ont pu être maintenus au caisson à dépression à 5 000 et 5 500 mètres pendant quarante-cinq minutes et une heure sans fatigue apparente, ni diminution anormalement marquée des réflexes psychiques.

Les sangs des sujets ayant reçu du dagénan n'ont présenté ni hémolyse *ni méthémoglobine*. Dans le cas du malade traité par le néococcyl, on a constaté une fois de l'hémolyse légère et 6 p. 100 de méthémoglobine.

Des expériences précédentes on peut conclure que l'ingestion aux doses habituelles des comprimés de 1162 F (néococcyl) et plus particulièrement du 693 (dagénan) ne diminue pas, chez les sujets normaux, la résistance à l'anoxémie. Avec le dagénan nous n'avons pas constaté la formation de méthémoglobine et seulement 6 p. 100 avec le néococcyl, quantité modifiant peu la capacité respiratoire sanguine.

Mais la blennorragie entraîne chez ceux qui en sont atteints une dépression morale et physique nette, le traitement sulfamidé (malgré la faible toxicité de ces corps) est une cause surajoutée de fatigue et de malaise (parfois : asthénie, céphalée, troubles gastriques, etc.). Il est donc indiqué que ces malades puissent, toutes les fois que cela sera possible, être conservés au repos durant leur traitement. De la non-observation de cette précaution peuvent résulter des troubles, bien que ceux-ci ne soient pas imputables à l'anoxémie comme la note de presse américaine pourrait le faire redouter.

ÉVOLUTION DE LA NOTION DE CARENCE

PAR

Gregorio MARAÑON et Charles RICHET

I

La notion fondamentale de carence se présente de façon comparable à l'expérimentateur et au clinicien, mais il serait puéril de superposer de façon absolue les résultats observés par l'un et les constatations effectuées par l'autre. Or il se passe en ce moment, pour les affections par carence, ce qui s'est produit il y a vingt ou trente ans pour l'Anaphylaxie. Une série d'expériences apporte dans un domaine pathologique étendu une idée nouvelle, idée féconde qui change la conception que nous en avions. Mais les symptômes ou mieux les syndromes observés chez l'homme débordent bientôt, ce mot est exact, le cadre de l'expérience initiale. Cette extension se fait souvent aux dépens de la précision, reconnaissons-le.

Les professeurs Richet et Portier reconnaîtraient-ils leur enfant de prédilection ? Eijkman et Funck ne seraient-ils pas perplexes s'il leur fallait retrouver le leur ? Peu importe. Le propre des Idées-Forces en médecine est, non pas de rester immuables, mais au contraire d'évoluer. A l'heure actuelle, la notion de carence, encore en pleine évolution, n'a pas eu le temps de se figer dans un traditionalisme rigide.

Déjà le mot de vitamines a cessé de signifier ce qu'il représentait le jour de sa naissance. Progressivement la notion des avitaminoses a fait place à celle autrement générale des carences.

Lorsque Mouriquand, auquel la pathologie de la nutrition doit tant, créa ce terme de carence, c'était pour englober dans un même terme le manque de sels minéraux, d'acides aminés et de vitamines, donnant ainsi une unité à ce groupe d'affections paraissant disparates.

Il y a vingt ans on considérait les vitamines comme nous considérons encore les ferments. C'étaient des substances véritablement vivantes, thermolabiles, agissant à doses minimes de constitution inconnue, donc mystérieuse. Or, aucun de ces caractères ne subsiste. Ce ne sont pas des substances vivantes puisqu'on peut en réaliser la synthèse au laboratoire ; elles ne sont pas thermolabiles quand on a soin de les chauffer à l'abri de l'oxygène ; elles n'agissent pas à doses minimes, puisque le cobaye de 300 grammes a besoin de plusieurs milligrammes d'acide ascorbique par jour et que, pour guérir un homme atteint de pellagre, on est obligé de donner de 5 à 50 centigrammes d'acide nicotinique ; la constitution chimique n'en est plus inconnue, mais parfaitement précisée. Ainsi, structure chimique mise à part, bien peu de différences se constatent entre les acides aminés et les vitamines, différences sur lesquelles insistait la biologie il y a quelques années. Personnellement, nous envisagerions les acides aminés, du moins ceux dont notre organisme ne peut faire la synthèse et tout particulièrement le glutathion, comme de véritables vitamines ou plus exactement comme une classe de vitamines caractérisées chimiquement par une fonction aminée, au lieu d'appartenir à la série des alcools comme la vitamine E ou de s'apparenter aux sucres comme l'acide ascorbique.

II

Une des principales différences entre les syndromes expérimentaux et cliniques est celle sur laquelle, avec Pergola et Lesueur, nous avons jadis insisté. L'expérimentation n'étudie et ne pouvait au début étudier que les carences par ingestion insuffisante. Elle simplifie le problème pour obtenir une solution précise. Chez l'homme, l'observation montre que, *à côté des carences par ingestion insuffisante*, et beaucoup plus fréquentes qu'elles, existent des carences d'autre nature. Si les sucs gastrique, pancréatique, intestinal ne sont pas capables de disloquer les aliments, libérant ainsi de leur gangue protidique, cellulosique ou lipidique les éléments de protection, il y aura carence par *digestion insuffisante ;* si la durée du transit est accélérée ou s'il existe une lésion du tube digestif, il y aura carence *par absorption intestinale insuffisante.* Mais le foie peut être altéré. Il ne transformera plus les provitamines A en vitamine A. Il ne pourra plus mettre en réserve acides ascorbique et nicotinique. C'est la carence par *insuffisance hépatique.* Il peut encore y avoir carence par *insuffisance endocrinienne :* les surrénales, par exemple, quand elles sont altérées, retiennent très mal l'acide ascorbique. L'insuffisance thyroïdienne s'accompagne d'un trouble dans le métabolisme de l'iode et celle des parathyroïdes de modifications dans celui du calcium. Il peut encore y avoir carence par *mauvaise utilisation cellulaire.* Enfin il peut y avoir carence par *élimination trop forte, intestinale ou rénale* ; carence calcique et martiale dans la diarrhée ; carence chlorurée-sodique dans *la maladie d'Addison.* Bref, l'organisme est parfois, vis-à-vis des vitamines, des sels, peut-être de certains acides aminés, dans la même situation que l'organisme du diabétique (ou de l'hypoglycémique) qui ne peut brûler le sucre qu'on lui fournit (ou qui le brûle de façon trop active).

Donnons à un tel malade une ration double ou triple de sa ration normale en sels, en acides aminés ou en vitamines, si son estomac ne peut en assurer la digestion, si son intestin ne peut les absorber, si son foie ne peut les retenir ou les transformer, si ses cellules ne peuvent les utiliser, si ses émonctoires le rejetent en excès, il y aura encore carence.

On doit donc reconnaître deux grandes formes étiologiques de carences. *Les carences primitives par ingestion insuffisante et les carences secondaires par assimilation ou utilisation perturbée.* Cette division est classique pour la pellagre. Elle tend à le devenir pour le béribéri et la sprue ; on devrait l'étendre au syndrome scorbutique.

Mais les faits sont en réalité plus complexes. La carence par ingestion entraîne en effet des lésions ou des troubles gastriques intestinaux, hépatiques, etc. L'avitaminose B2 expérimentale diminue ou même supprime l'activité des sucs digestifs. Les pellagreux présentent de façon presque constante des lésions intestinales. Dans la pellagre, le scorbut, le béribéri, la bouffissure d'Annam, les lésions hépatiques sont constantes et parfois massives, si bien que la carence primitive par ingestion devient ultérieurement une carence secondaire,

l'organisme étant de moins en moins capable d'assimiler, de transformer, d'utiliser ces éléments de protection. Dans ces cas, la carence est mixte, à la fois primitive et secondaire.

Cette notion des carences secondaires entraîne une déduction thérapeutique.

En quelques jours, parfois quelques heures, l'ingestion à dose forte des éléments jusqu'alors déficients transforme l'organisme atteint de carences primitives par ingestion insuffisante. Au contraire, si le sujet est atteint de carence secondaire, il est nécessaire de lui fournir des doses beaucoup plus fortes, car la plus grande partie en est gaspillée. On est ainsi souvent conduit à utiliser la voie parentérale, moins rationnelle, mais parfois plus efficace.

III

Il est certaines formes de carences que l'on ne peut pas, en général, reproduire expérimentalement, mais qui s'observent très fréquemment en clinique.

L'expérimentateur, étudiant un aliment de protection (vitamines, acides aminés, etc.) va 99 fois sur 100 utiliser la méthode suivante qui est la plus logique. Il donnera à l'animal une ration dont cet élément va être absent. Le régime fourni sera donc complètement carencé et c'est à la constatation du « tout ou rien » qu'il aboutira. Cette expérience sera presque fatalement courte et au bout de trois-six-douze semaines amènera l'expérimentateur à une conclusion. Rares sont en pratique, et cela pour des raisons multiples, les expériences qui durent six mois, un an ou plus. Donc carence complète, prolongée peu de temps : telle est la méthode utilisée expérimentalement. C'est pourquoi non pas tous, certes, mais la plupart des syndromes reproduits au laboratoire sont des syndromes à évolution rapide. Or, chez l'homme, les conditions sont tout à fait différentes. L'homme carencé ingérera non pas 1 ou 2 p. 100 de sa ration normale de calcium, d'iode ou de vitamine E ou F, mais il ingérera 30, 40, 60 p. 100 de cette ration physiologique. Par contre, au lieu d'être carencé pendant un ou deux mois, il le sera pendant trois ans, dix ans ou vingt ans. Les symptômes peuvent donc être tout différents. La meilleure preuve c'est que, en utilisant la méthode de carence lente et incomplète, on arrive expérimentalement à reproduire des syndromes inattendus. L'exemple le plus net est donné par l'avitaminose C partielle et chronique qui a permis à Mouriquand de reproduire des ostéopathies inattendues au lieu des classiques troubles scorbutiques.

Ces conditions facilitent chez l'homme l'apparition des syndromes chroniques sur lesquels l'absence de document expérimental n'attirait pas l'attention. Peut-être de tels syndromes existent-ils dont la pathogénie n'est pas encore élucidée ?

IV

Arrivons maintenant à la notion des pluricarences.

Lorsque l'expérimentateur reproduit une carence, il s'efforce de mettre l'animal à un régime qui contienne tous les éléments sauf un : c'est le seul cuivre, le seul tryptophane ou la seule vitamine B1 par exemple qui manque. Tout autres sont les constatations cliniques. On observe, mais qui ? Un homme, un groupe d'hommes, voire une race qui s'alimentent mal. L'analyse détaillée peut bien montrer par exemple que le cuivre, le tryptophane ou la vitamine B1 sont absents, mais il est bien rare que l'alimentation pauvre en cuivre ne le soit pas également en fer par exemple, que la carence en tryptophane ne s'accompagne pas de carence en lysine, en phényl alanine ou en histidine, que l'avitaminose B1 ne s'accompagne pas d'une déficience en lactoflavine, etc. Autrement dit, on croit observer un syndrome d'unicarence et l'on est en présence d'une multicarence.

Dans le cas le plus pur de béribéri il n'est pas sûr que l'œdème soit dû à l'avitaminose B1 ; dans le scorbut humain l'avitaminose K joue un rôle. Bien souvent le rachitisme — avitaminose D — s'associe à des troubles de la croissance (avitaminose A). Tous les médecins qui ont étudié la pellagre reconnaissent qu'à côté des lésions cutanées de la perlèche, de la rectite, de la vaginite, qu'à côté des troubles psychiques liés à un trouble dans le métabolisme de l'acide nicotinique existent des lésions neuro-musculaires secondaires à l'avitaminose B1, des lésions cutanées ou muqueuses surajoutées sous la dépendance

de l'avitaminose B_6, de l'avitaminose F, etc. Les auteurs américains Villaret, Justin-Besançon et Imbona viennent d'attirer l'attention sur ce point. Nous venons d'observer un tel cas chez une femme miséreuse, alcoolique et tuberculeuse, qui, en plus, présentait de petites hémorragies nasales, liées peut-être à une avitaminose C ou K.

Cette difficulté de rattacher chaque symptôme à une carence unique se trouve déjà quand nous étudions une localisation bien déterminée à tel ou tel organe, appareil ou système.

A quoi peut-on attribuer les ostéopathies de carence de l'adulte ? Est-ce à un mauvais équilibre $\frac{\text{calcium}}{\text{phosphore}}$? A une avitaminose D, C ou K ? On peut discuter, mais probablement la plupart de ces carences sont *intriquées*.

Il nous paraît que dans les dermatoses de carence [lésions dues à une avitaminose F (1), B_6, P*p*, etc]. il en soit de même et qu'il s'agisse fréquemment de pluricarence. Certes, on peut rattacher les troubles de la croissance à une avitaminose A, mais certaines carences minérales ou aminées peuvent également provoquer un syndrome analogue, s'associer les unes aux autres. Autrement dit : Un appareil ou un tissu peuvent être touchés, une fonction peut être troublée, non pas par l'absence d'un seul élément, mais par celle de plusieurs éléments ; fatalement à cette étiologie complexe à laquelle concourent plusieurs carences correspondra une symptomatologie moins précise.

Ceci est encore bien plus net dans certaines affections comme la pellagre (nous n'y insistons pas, le fait est classique), comme les œdèmes de la faim, comme la sprue et sa forme infantile, la maladie cœliaque de Gee, comme les cirrhoses.

La maladie cœliaque est particulièrement curieuse à étudier, car on voit que des troubles digestifs — initiaux — entraînent une multicarence. C'est par de la diarrhée que commence l'affection, l'enfant de deux à quatre ans a 5 ou 6 selles par jour, selles graisseuses d'aspect, mais au bout de quelques mois on constate que la peau de l'abdomen se pigmente comme celle d'un pellagreux, que le développement somatique et même psychique de l'enfant est arrêté (infantilisme et nanisme associés), que l'anémie s'intensifie, etc. Ce sont là faits bien connus. Doit-on rattacher ce syndrome à une carence lipidique, à une carence matiale ou calcique ? Les avitaminoses A, D ou F ne sont-elles pas en jeu ? Ou, ce qui est probable, ces carences ne sont-elles pas intriquées ?

L'œdème de la faim de Wolhynie (observée également dans la vallée de la Volga au moment de la grande famine) ; la bouffissure d'Annam, si bien décrite par Normet, dans certains districts de l'Annam ; les syndromes carentiels, isolés par Trolli, dans quelques districts de l'Afrique centrale sont interprétés par certains comme une avitaminose B2, par d'autres comme une carence protidique générale, par d'autres enfin comme une carence de glycocolle. Nous croyons qu'il s'agit d'une pluricarence ?

Le tableau de la cirrhose est, comme nous l'avons montré, avec Pergola et Lesueur, celui d'une multicarence. Sur 26 cas de cirrhoses authentiques observés en deux ans, nous avons constaté toujours le syndrome ascite-œdème, que nous interprétons comme étant de même nature que l'œdème de la faim et qui nous a paru devoir être rattaché à une carence du complexe B2, très fréquemment les signes de polynévrite attribuables au béribéri, un syndrome sanguin lié à l'avitaminose C ou K, où peut-être à une carence martiale, un syndrome cutané avec pigmentation se rapprochant de la pellagre, un syndrome cardioartériel lié à l'avitaminose B1, une abolition des fonctions génitales, probablement en rapport avec l'avitaminose E, des troubles dans le métabolisme des glucides que l'on retrouve dans l'avitaminose B2 expérimentale. Bref, il est difficile d'observer une multicarence plus complète à la fois et plus complexe.

Nous croyons donc que la plupart des symptômes observés chez les cirrhotiques sont sous la dépendance de troubles pluricarentiels. Si, sauf pour la polynévrite et la myocardite, les auteurs qui nous ont précédés n'ont pas rattaché ces symptômes à une telle pathogénie, c'est que leur attention était surtout attirée par la lésion du foie, alors que le trouble principal nous paraît être un trouble général

(1) Cette avitaminose F est peu connue en France, elle a été signalée par Burr dès 1928. Il semble qu'elle soit liée à l'absence des acides linoléique, linolénique et arachidonique, acides gras, dont notre organisme ne pourrait pas faire la synthèse.

dans le métabolisme des protides, des lipides, des glycides, des vitamines et de certains sels en rapport d'ailleurs avec la tare hépatique.

Ce ne sont là que quelques-unes des affections pluricarentielles, nous croyons que leur champ s'étendra encore. En particulier, certaines affections nerveuses, chez l'enfant certains troubles secondaires à la gastro-entérite chronique, peut-être même l'athrepsie, ne sont-ils que des syndromes pluricarentiels secondaires.

Cette notion des pluricarences comporte une sanction thérapeutique.

Sauf s'il s'agit d'un syndrome classique et bien individualisé, il y a avantage à associer les éléments qui paraissent manquer plutôt qu'à ne donner qu'une seule vitamine.

Mais cette plurivitaminisation ne doit pas être conduite au hasard.

Il existe une classe de médicaments qui contient en quantités souvent importantes des vitamines nombreuses plus assimilables ou du moins plus agissantes que les vitamines « en cachets ou en gouttes ». Ce sont certains aliments. Chaque fois que l'organisme peut assimiler ces aliments (et les levures et les huiles de foie de poisson peuvent être considérées, à cet égard, comme des aliments), il y a, croyons-nous, intérêt à pratiquer cette diététique. Si, au contraire, par suite de la déchéance organique, cette assimilation se fait mal et qu'on soit conduit à utiliser les préparations pharmaceutiques — voie entérale ou parentérale — il y a avantage non pas à utiliser des préparations plurivitaminiques, mais à fournir à l'organisme les diverses vitamines ingérées ou injectées isolément.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Gangrène symétrique au cours de la malariathérapie.

La gangrène après malariathérapie est une complication assez rare dont les auteurs n'ont retrouvé que de rares exemples dans la littérature (cas de Quarantá et Pajados) concernant une gangrène symétrique ; 4 cas de Slaughter concernant des gangrènes non symétriques.

L'observation rapportée concerne un homme de trente et un ans chez qui on vit apparaître, vingt et un jours après l'inoculation du paludisme, une chute de tension accompagnée de melæna, d'hématémèse, d'hématurie, puis de cyanose des pieds bientôt compliquée de gangrène bilatérale des premier et deuxième orteils.

Les auteurs ont traité le malade par la quinine et l'acécoline. La guérison fut obtenue au prix d'une mutilation (chute de l'extrémité des orteils lésés). (MATHIAS COSTA et CORTES DE BARROS, Gangrena simetrica no decurso da Malarioterapia, *Arquivos da Fundaçào Gaffrée et Guinle*, 1938, p. 205, Rio de Janeiro.)

M. DÉROT.

Érythème noueux. Érythème polymorphe avec desquamation érythrodermique généralisée au cours des poussées évolutives de la lèpre.

IGNACIO CHALA (Reaccion leprosa y sindrome Eritema nudoso y E. Polimorfo simultaneos con Descamacion Eritrodermica generalizada, *Rev. de la Fac. de méd. de Bogota*, vol. VIII, nº 5, p. 201, nov. 1939) a constaté, au cours de poussées aiguës de la lèpre (poussées qui sont encore appelées réactions lépreuses ou fièvre lépreuse), des lésions cutanées morphologiquement identiques à l'érythème noueux ou à l'érythème polymorphe. De temps en temps, d'ailleurs, un érythème noueux, un érythème polymorphe ou une éruption combinant ces deux entités marque le début de l'infection hansénienne. Trois cas ont été spécialement étudiés par les auteurs au point de vue biologique. L'hémoculture pour le bacille de Hansen a été positive dans un cas ; le même bacille a été trouvé dans les éléments éruptifs dans 2 cas. Fait curieux, dans ces 3 cas, la poussée évolutive de la lèpre s'est terminée par une desquamation de type érythrodermique, ce qui est exceptionnel. Ces réactions cutanées posent un problème d'ordre étiologique. Pour l'auteur, il ne fait pas de doute que c'est le *Mycobacterium lepræ* et non un agent associé : bacille de Koch par exemple, qui est à l'origine de la réaction cutanée.

M. DÉROT.

Influence de l'épreuve de Valsalva sur la pression veineuse.

L'épreuve de Valsalva consiste à faire faire, après une large inspiration préalable, une expiration forcée, le nez et la bouche, ou simplement la glotte, étant fermés. Il en résulte une élévation de la pression intrathoracique dont on peut contrôler la valeur à l'aide d'un manomètre à mercure. Valsalva avait tout d'abord décrit ce test, en étudiant ses réactions sur l'oreille, mais il réagit en réalité sur le fonctionnement de nombreux organes, et plus particulièrement sur la circulation. Du reste, tout effort violent détermine des réactions analogues, et son étude présente donc un grand intérêt au point de vue physiologique.

Pendant l'épreuve, on constate, en étudiant le sujet sous l'écran radioscopique, tout d'abord une diminution passagère de l'ombre cardiaque, immédiatement suivie d'une augmentation. Le cœur se vide d'une grande partie de son sang, et il peut même en résulter chez des sujets hyposthéniques une tendance

lipothymique. Le rapetissement du cœur ne se produirait pas en cas d'épanchement péricardique. Le débit cardiaque s'abaisse ; il est toutefois proportionnellement moins diminué que le volume unitaire d'une seule contraction, du fait de l'augmentation de rapidité du rythme. On constate fréquemment des altérations électro-cardiographiques, allongement de l'espace P. R. ; diminution de l'onde S et de l'onde R, augmentation de l'onde T ; apparition d'extrasystoles et de pauses ventriculaires. La pression artérielle s'élève notablement, d'autant plus que l'effort thoracique fourni au début de l'épreuve est plus violent ; elle s'abaisse par la suite. Quant au rythme, à une phase bradycardique, fait suite une accélération, mais les constatations faites dans cet ordre peuvent varier beaucoup d'un sujet à l'autre. Les capillaires de même subissent des variations de remplissage qui modifient également leur fonctionnement.

KNUT LIEDHOLM (*Acta med. Scandin.* ; Supplem. CVI, 1939, 213 pages) a plus particulièrement étudié les modifications de la pression veineuse mesurée directement par ponction de la médiane basilique. La pression veineuse extra-thoracique s'élève fortement chez tous les sujets observés sans exception L'augmentation considérable du liquide céphalo-rachidien est parallèle à celle de la pression veineuse.

Les modifications physiologiques de la pression veineuse, sous l'influence de la respiration, ont été étudiées à maintes reprises et différemment interprétées. La raison de ce fait tient à ce que, indifféremment chez des sujets normaux, chez des hypertendus ou chez des porteurs de lésions valvulaires, on peut observer, au cours de l'inspiration forcée ou de l'hyperpnée, soit une chute de la pression veineuse, ce qui est un peu plus fréquent, soit, inversement, une hausse « paradoxale » de cette pression. Aussi la réponse à l'épreuve de Valsalva n'est-elle pas identique dans ces deux catégories. Chez les sujets de la première, la hausse de la pression veineuse provoquée par l'expiration bloquée de l'épreuve est précédée d'une petite baisse ; chez ceux de la seconde, au contraire, une hausse inspiratoire, « avant l'épreuve », précède et se confond avec la hausse de l'expiration bloquée. Le niveau que peut atteindre la pression veineuse au cours du test dépend du niveau préexistant de la pression artérielle. L'importance de la hausse de pression est variable selon qu'il s'agit de sujets normaux, chez lesquels on observe les écarts les plus grands, ou bien d'hypertendus, où ils sont peu marqués, ou bien de valvulaires, où ils sont intermédiaires aux deux précédents. Toutefois cette différence tient surtout au fait que les sujets de ces deux derniers groupes ne peuvent pas obtenir une augmentation de la pression intrathoracique aussi marquée et aussi prolongée que les sujets normaux. L'élévation de la pression veineuse se maintient encore pendant deux secondes environ après la cessation de l'épreuve. La chute paraît s'amorcer plus rapidement chez les sujets dont la pression veineuse subit la hausse paradoxale à l'inspiration ; elle peut être retardée si, à la fin du test, l'ouverture de la glotte est retardée. La branche descendante de la courbe est presque verticale dans un premier temps pendant lequel le cœur se remplit à nouveau passivement ; dans un second temps, le retour au niveau antérieur se fait plus lentement. Ce dernier temps correspond à la reprise de l'activité du cœur. Le retour à la normale, pour une hausse identique, est plus long à la suite d'un effort moyen, mais prolongé, que pour un effort violent, mais bref.

Il n'est pas rare d'observer une hausse secondaire de la pression veineuse après la fin de l'épreuve ; ces hausses sont provoquées par des modifications respiratoires consécutives à l'effort.

L'intérêt de l'épreuve de Valsalva reste surtout du domaine de la physiologie. Il est sinon impossible, du moins peu pratique de l'utiliser comme test de la valeur fonctionnelle du cœur. Pour pouvoir comparer des résultats entre eux, il faudrait, à tout le moins, enregistrer en même temps la valeur et la durée de la pression intrathoracique obtenue par l'expiration bloquée, ainsi que la courbe respiratoire.

M. POUMAILLOUX.

Un agent pathogène du typhus exanthématique.

N. PÉTROV (*Miscarea Med. Rom.*, t. XII, nos 11 et 12, nov.-déc. 1939, p. 655) a trouvé dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien de quelques-uns de ses malades un agent pathogène qu'il considère comme des *grégarines*. Sur le sang frais, les spores sont difficiles à distinguer des globules rouges, dont elles ont le même aspect. Toutefois, les globules rouges groupés se réunissent « en rouleaux de monnaie », tandis que les spores forment des chaînes. Pour leur coloration, Pétrov sèche les lames deux à trois heures, les fixe au picroformol de Bouin, les lave à l'eau courante, puis les colore avec une solution à 1 p. 100 de pyronine. Les globules sont colorés en jaune vert ; les leucocytes en rose et rouge ; les protozoaires en rouge vif et leur capsule en brun. En dehors des spores, qui sont la forme sous laquelle on les rencontre essentiellement, on peut, en certains cas, trouver des sporozoïtes, exceptionnellement des grégarines typiques. Les mêmes formes peuvent se retrouver dans le liquide céphalo-rachidien.

Des microphotographies illustrent ce travail.

M. POUMAILLOUX.

Traumatisme et cancer.

Sept conditions simultanées doivent être exigées pour qu'un traumatisme puisse être retenu à l'origine d'un cancer : 1° Authenticité du traumatisme ; 2° son importance suffisante ; 3° l'intégrité avérée de la région avant le traumatisme ; 4° le fait d'une correspondance exacte entre la blessure et la tumeur subséquente ; 5° un délai d'apparition de la tumeur rendant la filiation vraisemblable ; 6° la continuité des manifestations pathologiques durant toute la période séparant l'accident de l'apparition du néoplasme ; 7° la vérification histologique du cancer observé (Jean Firket, *Archives médicales belges*, 94e année, n° 1, p. 3, janvier 1941).

M. DÉROT.

Le Gérant : Dr ANDRÉ ROUX-DESSARPS. 5193-39. — Imprimé en France, à l'Imprimerie CRÉTÉ, CORBEIL.